

Titre: Modélisation des mécanismes de rétrodiffusion du signal
Title: ultrasonore par le sang

Auteur: Isabelle Fontaine
Author:

Date: 1999

Type: Mémoire ou thèse / Dissertation or Thesis

Référence: Fontaine, I. (1999). Modélisation des mécanismes de rétrodiffusion du signal
Citation: ultrasonore par le sang [Mémoire de maîtrise, École Polytechnique de Montréal].
PolyPublie. <https://publications.polymtl.ca/8579/>

 **Document en libre accès dans PolyPublie**
Open Access document in PolyPublie

URL de PolyPublie: <https://publications.polymtl.ca/8579/>
PolyPublie URL:

**Directeurs de
recherche:**
Advisors:

Programme: Non spécifié
Program:

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

**MODÉLISATION DES MÉCANISMES DE RÉTRODIFFUSION DU SIGNAL
ULTRASONORE PAR LE SANG**

**ISABELLE FONTAINE
INSTITUT DE GÉNIE BIOMÉDICAL
ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL**

**MÉMOIRE PRÉSENTÉ EN VUE DE L'OBTENTION
DU DIPLÔME DE MAÎTRISE ÈS SCIENCES APPLIQUÉES
(GÉNIE BIOMÉDICAL)**

MARS 1999

© Isabelle Fontaine, 1999



**National Library
of Canada**

**Acquisitions and
Bibliographic Services**

**395 Wellington Street
Ottawa ON K1A 0N4
Canada**

**Bibliothèque nationale
du Canada**

**Acquisitions et
services bibliographiques**

**395, rue Wellington
Ottawa ON K1A 0N4
Canada**

Your file Votre référence

Our file Notre référence

The author has granted a non-exclusive licence allowing the National Library of Canada to reproduce, loan, distribute or sell copies of this thesis in microform, paper or electronic formats.

The author retains ownership of the copyright in this thesis. Neither the thesis nor substantial extracts from it may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

L'auteur a accordé une licence non exclusive permettant à la Bibliothèque nationale du Canada de reproduire, prêter, distribuer ou vendre des copies de cette thèse sous la forme de microfiche/film, de reproduction sur papier ou sur format électronique.

L'auteur conserve la propriété du droit d'auteur qui protège cette thèse. Ni la thèse ni des extraits substantiels de celle-ci ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans son autorisation.

0-612-42906-7

Canada

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

Ce mémoire intitulé :

**MODÉLISATION DES MÉCANISMES DE RÉTRODIFFUSION DU SIGNAL
ULTRASONORE PAR LE SANG**

présenté par : FONTAINE Isabelle

en vue de l'obtention du diplôme de : Maîtrise ès sciences appliquées

a été dûment accepté par le jury d'examen constitué de :

M. DURAND Louis-Gilles, Ph.D., président

M. CLOUTIER Guy, Ph.D., membre et directeur de recherche

M. BERTRAND Michel, Ph.D., membre et codirecteur de recherche

M. MEUNIER Jean, Ph.D., membre

Remerciements

J'aimerais en premier lieu exprimer ma profonde reconnaissance à M. Guy Cloutier pour son soutien moral, sa confiance, son intégrité, sa rigueur intellectuelle et sa grande disponibilité. Ces qualités ont fait de mon projet de maîtrise une expérience très enrichissante. J'aimerais aussi remercier mon codirecteur, M. Michel Bertrand, pour ses judicieux conseils. Je désire également remercier, pour ses encouragements, M. Louis-Gilles Durand, directeur du laboratoire de génie biomédical de l'IRCM, qui a su mettre sur pied un laboratoire de recherche dynamique.

J'aimerais manifester ma reconnaissance à Guy Charron, Nicolas Villain et Damien Garcia avec qui j'ai eu d'intéressantes discussions concernant ce projet de recherche. Merci également à Louis Allard et Beng-Ghee Teh qui m'ont donné de précieux conseils. Un merci tout spécial au personnel et aux étudiants de l'IRCM et de l'École Polytechnique, qui ont rendu l'atmosphère de travail agréable, et avec qui j'ai passé de bons moments. Merci particulièrement à Francine Durand, Julie Lacaille, Philippe Pibarot, Claudia Chevretil, Hervé Gagnon, Richard Cimon, Luc Dandeneau, Zhao Qin, Xiaoduan Weng, Brigitte Lamontagne, David Savéry, Constantin Tranulis et Leila Haider.

Finalement, je tiens à remercier le Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada pour son soutien financier.

Résumé

Ce mémoire a pour but de présenter une nouvelle approche de modélisation du signal ultrasonore rétrodiffusé par le sang. Ce projet étudie plus particulièrement l'effet de l'arrangement spatial des diffuseurs sur la puissance du signal rétrodiffusé. Le modèle proposé tient compte des interférences acoustiques entre les différents échos provenant de chacun des globules rouges. Ces interférences sont déterminées par l'organisation spatiale des globules rouges, qui varie selon le niveau d'agrégation et les conditions d'écoulement. Le modèle est basé sur une approche système où la puissance du signal ultrasonore rétrodiffusé par les globules rouges dépend des caractéristiques de l'instrument de mesure, de celles des diffuseurs ainsi que de celles du tissu (volume de sang). La fonction caractéristique du tissu est déterminée par la géométrie des diffuseurs et leur organisation spatiale. L'arrangement spatial des globules rouges ne formant pas d'agrégats a été défini à partir de la théorie du facteur d'empactage (*packing*). Ce paramètre découle de l'équation de Percus-Yevick, qui décrit l'organisation spatiale de sphères rigides. Dans le cas d'agrégation érythrocytaire, l'organisation spatiale des diffuseurs a été déterminée à l'aide d'un modèle de simulation.

La deuxième partie du projet traite spécifiquement de l'effet de l'agrégation érythrocytaire sur la puissance ultrasonore. L'agrégation des globules rouges est un processus réversible qui se produit de façon normale dans les vaisseaux sanguins. Il est connu qu'un niveau anormalement élevé d'agrégation est associé à diverses pathologies

vasculaires, d'où l'intérêt de développer un outil de diagnostic permettant de caractériser le niveau d'agrégation chez un individu. Une nouvelle méthode de simulation a été développée dans le cadre de ce projet de maîtrise. L'approche proposée permet de définir la fonction caractéristique du tissu dans le cas d'agrégation érythrocytaire. Initialement disposés de façon aléatoire, les globules rouges sont ensuite déplacés de façon itérative jusqu'à ce que la taille moyenne des agrégats atteigne un état stable. Les positions des particules sont mises à jour en tenant compte du profil de vitesse de l'écoulement, des forces de répulsion électrostatique et des forces d'adhésion. Les forces d'adhésion et de répulsion dépendent de la distance qui sépare les particules. En utilisant le modèle de simulation du signal acoustique introduit précédemment, la fonction caractéristique du tissu permet de prédire la puissance rétrodiffusée pour différentes conditions expérimentales décrites ci-après.

Les résultats obtenus dans le cadre de cette étude ont d'abord permis de valider le modèle, en comparant les résultats de simulations avec des résultats expérimentaux connus. Les résultats obtenus dans la première partie du projet ont permis de mieux comprendre le comportement de la puissance ultrasonore rétrodiffusée par des globules rouges non agrégés en fonction de l'hématocrite, du volume des diffuseurs et de la fréquence de l'onde ultrasonore. Une nouvelle approche théorique de modélisation, dans laquelle les positions des globules rouges sont représentées par une série d'impulsions est également proposée. Cette approche permet notamment de mieux comprendre l'effet de la fréquence ultrasonore sur la fonction caractéristique de l'arrangement spatial des

diffuseurs. En effet, la théorie de Percus-Yevick proposée dans la littérature néglige ce paramètre en proposant un facteur d'empaquetage invariant en fréquence.

Dans la dernière partie du projet, des simulations ont été effectuées afin de prédire les caractéristiques de l'agrégation érythrocytaire pour un écoulement de Couette (plan-plan) à 40 % d'hématocrite. Les simulations ont été réalisées pour des taux de cisaillement variant de 0.01 s^{-1} à 10 s^{-1} , des angles d'insonification de 0° et 90° et une fréquence de 30 MHz. Pour chaque simulation, la taille moyenne et la taille maximale des agrégats, la variance du nombre de particules par agrégat, la dimension fractale, la variance du nombre de particules par voxel et la puissance rétrodiffusée ont été calculées. Les simulations donnent un niveau d'agrégation érythrocytaire faible à bas cisaillement, maximal autour de 0.8 s^{-1} et décroissant pour des valeurs supérieures de cisaillement. Ces résultats sont en accord avec la littérature qui suggère que des valeurs intermédiaires de cisaillement favorisent l'agrégation des globules rouges, mais que des valeurs plus élevées de cisaillement entraînent leur désagrégation.

La valeur maximale de puissance rétrodiffusée est obtenue pour les niveaux d'agrégation les plus élevés, tel que prévu par la littérature. Le comportement de la puissance simulée en fonction du cisaillement est dépendant de l'angle d'insonification. Cela résulte de l'arrangement macroscopique des agrégats, c'est-à-dire de l'alignement des rouleaux selon la direction d'écoulement. Nos simulations démontrent, contrairement à ce qui est généralement admis dans la littérature, que la puissance n'est pas toujours

proportionnelle à la variance du nombre de particules par voxel en présence d'agrégation.

La modélisation proposée donne une nouvelle approche pour comprendre les paramètres rhéologiques qui affectent la puissance ultrasonore.

Abstract

This thesis presents a new approach to modelling the ultrasound signal backscattered by blood. This project more specifically studies the effect of the spatial arrangement of the scatterers on the power of the backscattered signal. The model is that of a system-based approach which considers acoustic interferences between the different echoes that come from each red blood cell. Acoustic interferences are determined by the spatial arrangement of the scatterers, which is related to the aggregation level and flow conditions. Using this model, the backscattered power is described by the system and tissue (blood volume) characteristics. The tissue function considers the geometry of the scatterers and their spatial arrangement. The spatial distribution of non-aggregating red blood cells is defined using the packing factor. The Percus-Yevick equation, which describes the spatial arrangement of rigid spheres, was used to derive this parameter.

The second part of the project directly concerns the effect of red blood cell aggregation on the backscattered power. Red blood cell aggregation is a reversible phenomenon that normally occurs in blood vessels. It is known that an abnormally high level of aggregation is associated with vascular pathologies. There is thus an interest to develop a diagnostic tool that would allow the characterization of the red blood cell aggregation level. A new simulation method was developed to determine the tissue function in the case of red blood cell aggregation. In a first step, the red blood cells are

randomly distributed. The positions of the particles are then updated until the mean size of the aggregates reaches a stable state. At each iteration, the positions of the red blood cells are determined by taking into account the velocity profile, and the adhesive and electrostatic repulsive forces. The adhesive and repulsive forces are each a function of the distance between red blood cells. Using the simulation model introduced previously, the tissue function allows the prediction of the backscattered power under different experimental conditions.

The simulation results were compared to experimental data to validate the model. Simulation results were also presented in the first part of the project to study the effects of hematocrit, volume of the scatterers, and acoustic frequency on the backscattered power. A new theoretical approach based on the point process theory was also proposed. This approach leads to a more accurate definition of the function characterizing the spatial arrangement of the scatterers, as a function of the acoustic frequency. The packing factor proposed in the literature is frequency invariant.

In the second part of the project, simulations were performed to predict the characteristics of red blood cell aggregation in a Couette flow at 40 % hematocrit. Shear rates ranging from 0.01 s^{-1} to 10 s^{-1} were simulated using a 30 MHz transducer at 0° and 90° . The mean and maximum size of the aggregates, the variance in the number of cells per aggregate, the fractal dimension, the variance of the local cell concentration, and the backscattered power were calculated for each simulation. Aggregation levels obtained by

simulation were low at low shear rates, reached a maximum towards 0.8 s^{-1} , and decreased for higher shear rates. Good agreement was obtained between simulation results and experimental results, since it was shown in the literature that the maximum aggregation level is obtained at intermediate shear rates, and that higher shear rates lead to red blood cell disaggregation.

As expected, the maximum backscattered power was obtained for the highest aggregation levels. Simulation results suggest that the backscattered power is a function of the insonification angle. This results from the macroscopic arrangement of the aggregates, i.e. aggregates aligned in the direction of the flow. Simulations show, as opposed to what is usually admitted in the literature, that the backscattered power is not always proportional to the variance in the mean number of particles per voxel, in presence of red blood cell aggregation. The proposed simulation method is of interest to better understand how rheological parameters affect the backscattered ultrasound power.

Table des matières

Remerciements	iv
Résumé.....	v
Abstract.....	ix
Table des matières	xii
Liste des tableaux et figures	xiv
Liste des symboles et abréviations	xvii
Chapitre I : Introduction	1
Chapitre II : Revue de la littérature	4
2.1 Application des ultrasons à la biorhéologie sanguine	4
2.2 Écoulement sanguin.....	9
2.2.1 Écoulement dans un vaisseau	9
2.2.2 Écoulement de Couette (type plan-plan)	13
2.3 Agrégation érythrocytaire	13
2.4 Modélisation théorique du signal ultrasonore rétrodiffusé par le sang	19
2.4.1 Approche particule	20
2.4.2 Approche continuum	22
2.4.3 Approche hybride	25
2.4.4 Facteur d'empaquetage (W).....	27
2.5 Modèles de simulation du signal ultrasonore rétrodiffusé par le sang	32
2.6 Modélisation de l'agrégation de particules en suspension	34
2.6.1 Agrégation érythrocytaire	37
Chapitre III :Modélisation du signal ultrasonore rétrodiffusé par les globules rouges en absence d'agrégation	40
3.1 Présentation de l'article	40

Chapitre IV : Modélisation de l'agrégation érythrocytaire et de son influence sur la rétrodiffusion ultrasonore.....	88
4.1 Introduction.....	88
4.2 Méthodologie	92
4.2.1 Configuration initiale	92
4.2.2 Mouvement associé à l'écoulement de Couette (plan-plan)	93
4.2.3 Mouvement associé aux forces de répulsion.....	94
4.2.4 Mouvement associé aux forces d'adhésion.....	95
4.2.5 Implémentation du modèle.....	96
4.2.6 Calcul de la puissance ultrasonore rétrodiffusée	100
4.2.7 Analyse des résultats.....	102
4.3 Résultats.....	104
4.4 Discussion	125
Chapitre V : Discussion	134
5.1 Discussion générale	134
5.2 Intérêt clinique de l'agrégation érythrocytaire	136
Références.....	139

Liste des tableaux et figures

Tableau 2.1 : Densités et compressibilités des globules rouges, du plasma et d'une solution saline.....	5
Figure 2.1 : Morphologie d'un globule rouge humain.....	6
Figure 2.2 : Allure du profil de vitesse en fonction de la position radiale pour $n = 2$ et $n = 4$	10
Figure 2.3 : Relation entre la viscosité et le taux de cisaillement	12
Figure 2.4 : Échantillon de sang dilué (20 % d'hématocrite), provenant d'un patient souffrant d'une pathologie des artères coronaires, montrant un niveau d'agrégation très élevé.....	14
Figure 2.5 : Déformation des globules rouges lors de la formation de ponts de macromolécules pendant l'agrégation	17
Figure 2.6 : Courbe montrant le niveau d'agrégation érythrocytaire en fonction du taux de cisaillement.....	18
Figure 2.7 : Arrangement spatial des globules rouges dans le sang. Le volume de mesure est divisé en voxels et peut être représenté comme étant la somme de l'arrangement cristallographique et l'arrangement aléatoire.	26
Figure 2.8 : Résultats de simulations obtenus par Doi et Chen [1]. Simulation d'agrégation à différentes concentrations de particules.....	37
Figure 3.1: Amplitude spectrum of the second derivative of the PSF ($\frac{\partial^2}{\partial y^2} T(y)$), amplitude spectrum of the scatterer prototype $C(y)$ for $a = 2.75 \mu\text{m}$ and amplitude spectrum of the distribution $N(y)$ at 40 % hematocrit, computed using the packing factor.....	60
Figure 3.2: Backscattering coefficient as a function of the hematocrit at 7.5 MHz. The packing factor of Eq. 3.6 was used for the simulations and theoretical results.....	63

Figure 3.3: Backscattering coefficient as a function of the hematocrit at 7.5 MHz. The packing factor of Eq. 3.8 was used for the simulations and theoretical results.....	67
Figure 3.4: Backscattering coefficient as a function of the frequency at 40 % hematocrit.	68
Figure 3.5: Backscattering coefficient at 7.5 MHz as a function of the volume of the scatterers for a constant scatterer concentration of 6×10^5 cells/mm ³ ..	69
Figure 3.6: Backscattering coefficient at 7.5 MHz as a function of the volume of the scatterers for a constant scatterer concentration of 40×10^5 cells/mm ³	70
Figure 3.7: Backscattering coefficient at 7.5 MHz as a function of the scatterer volume, for a constant hematocrit of 40 %.	71
Figure 3.8: Power spectrum of the distribution $N(y)$ computed using the point process approach for hematocrits of 10 %, 40 % and 70 %.	77
Figure 3.9: Backscattering coefficient as a function of the frequency at 40 % hematocrit.	80
Figure 4.1 : Représentation de la surface de simulation pour un écoulement plan-plan selon l'axe x.	93
Figure 4.2 : Courbe montrant l'index d'agrégation érythrocytaire en fonction du taux de cisaillement	98
Figure 4.3 : Amplitude de la fonction caractéristique du transducteur	101
Figure 4.4 : Simulation d'une suspension très diluée à 0.1 s^{-1}	106
Figure 4.5 : Simulation d'une suspension très diluée à 1 s^{-1}	107
Figure 4.6 : Simulation d'une suspension très diluée à 10 s^{-1}	108
Figure 4.7 : Simulation de la dynamique de formation des agrégats à 40 % d'hématocrite et 0.6 s^{-1}	109
Figure 4.8 : Simulation à 40 % d'hématocrite et à un taux de cisaillement de 0.01 s^{-1} (état stationnaire).	111
Figure 4.9 : Simulation à 40 % d'hématocrite et à un taux de cisaillement de 0.6 s^{-1} (état stationnaire).	112

Figure 4.10 : Simulation à 40 % d'hématocrite et à un taux de cisaillement de 0.8 s^{-1} (état stationnaire).	113
Figure 4.11 : Simulation à 40 % d'hématocrite et à un taux de cisaillement de 1 s^{-1} (état stationnaire).	114
Figure 4.12 : Simulation à 40 % d'hématocrite et à un taux de cisaillement de 2 s^{-1} (état stationnaire).	115
Figure 4.13 : Simulation à 40 % d'hématocrite et à un taux de cisaillement de 4 s^{-1} (état stationnaire).	116
Figure 4.14 : Simulation à 40 % d'hématocrite et à un taux de cisaillement de 10 s^{-1} (état stationnaire).	117
Figure 4.15 : Histogramme des tailles des agrégats obtenus pour chaque simulation présentée aux figures 4.8 à 4.14, à des cisaillements de 0.01 s^{-1} , 0.6 s^{-1} , 0.8 s^{-1} , 1 s^{-1} , 2 s^{-1} , 4 s^{-1} et 10 s^{-1}	118
Figure 4.16 : Résultats de simulations : taille moyenne des agrégats, variance du nombre de globules rouges par agrégat, taille maximale, dimension fractale des agrégats et variance du nombre de particules par voxel.	120
Figure 4.17 : Puissance acoustique calculée à 30 MHz pour une direction de propagation selon y (perpendiculaire à l'écoulement) et selon x (parallèle à l'écoulement).	121
Figure 4.18 : Spectres de la fonction de densité microscopique $N(y)$	123
Figure 4.19 : Spectres de la fonction de densité microscopique $N(x)$	124
Figure 4.20 : Variance de la fonction de densité microscopique N pour des tranches de $0.5 \mu\text{m}$ selon y sur $512 \mu\text{m}$ selon x , et $0.5 \mu\text{m}$ selon x sur $512 \mu\text{m}$ selon y	129

Liste des symboles et abréviations

a :	Dimension caractéristique de la particule (pour une sphère : rayon).
BSC :	Puissance moyenne rétrodiffusée par angle solide par volume unitaire de sang lorsqu'insonifié par une onde plane d'intensité unitaire (<i>backscattering coefficient</i>).
c :	Vélocité de l'onde acoustique de pression.
c_m :	$1/\sqrt{\rho_m \kappa_m}$.
d_1 :	Paramètre du facteur d'empaquetage caractérisant la forme et la corrélation entre les diffuseurs.
d_2 :	Paramètre du facteur d'empaquetage caractérisant la variance dans la taille des particules.
C :	Fonction caractéristique de la cellule.
C_l :	Constante : $1 \times 10^{-17}/\Delta t$.
D :	Diamètre d'un vaisseau.
D_f :	Dimension fractale.
DLA :	<i>Diffusion-limited aggregation</i> .
$dist$:	Distance entre deux particules.
f :	Fréquence de l'onde acoustique incidente.
$f(\tau)$:	Fonction de densité de probabilité de la position d'une particule.
f_{rep} :	Fréquence de répétition des impulsions.
F_{ad} :	Force d'adhésion des globules rouges.
F_{rep} :	Force de répulsion entre les globules rouges.
$FWHM$:	<i>Full width half maximum</i> (largeur du faisceau ultrasonore à mi-hauteur).
$I(\hat{r}_o, \hat{r}_i)$:	Fonction d'amplitude de diffusion.
$g(R_p)$:	Fonction de distribution radiale.
$g(R_p) - 1$:	Fonction de corrélation totale.
GR :	Globule rouge.
j :	Nombre imaginaire $\sqrt{-1}$.
H :	Hématocrite.
h :	Distance calculée à partir d'une plaque immobile (écoulement plan-plan).
k :	Nombre d'onde.
\tilde{k} :	$2k$.
L :	Dimension caractéristique d'un agrégat.
L_x :	Largeur de la surface de simulation.
L_y :	Hauteur de la surface de simulation.
M :	Nombre de particules.
m :	Dimension d'empaquetage (<i>packing</i>).
m' :	Dimension des particules.

N :	Fonction de densité microscopique.
N_i :	Nombre de particules dans l'agrégat i .
N_v :	Nombre de voxels.
n_e :	Nombre de globules rouges dans un voxel.
\bar{n} :	Nombre moyen de globules rouges dans un voxel.
n :	Indice du profil de vitesse.
$p(r, t)$:	Pression de l'onde acoustique à la position r et au temps t .
PSF :	Fonction caractéristique du transducteur décrite par la fonction T (<i>Point spread function</i>).
R :	Distance entre le point d'observation et le diffuseur.
R_g :	Rayon de giration.
R_p :	Séparation des paires de diffuseurs.
\hat{r}_o :	Vecteur unitaire dans la direction d'observation.
\hat{r}_i :	Vecteur unitaire dans la direction de l'onde incidente.
Re :	Nombre de Reynolds.
RBC :	Globule rouge (<i>Red blood cell</i>).
RF :	Signal radio-fréquence.
T :	Fonction caractéristique du transducteur.
t :	Temps.
$v(r)$:	Profil de vitesse en fonction de la position radiale.
v_x, v_y :	Composantes de vitesse selon x et y .
$var(n)$:	Variance du nombre moyen de diffuseurs dans chaque voxel.
V_s :	Volume d'un diffuseur.
V :	Volume moyen des diffuseurs.
V_{max} :	Vitesse maximale au centre du tube ou du plan supérieur de l'écoulement de Couette.
W :	Facteur de d'empaquetage (<i>packing</i>).
$W(k, \hat{r}_i, \hat{r}_o)$:	Facteur de structure.
$x(t)$:	Onde acoustique rétrodiffusée démodulée (signal Doppler).
$x(R, t)$:	Onde acoustique rétrodiffusée (signal RF).
x :	Vecteur selon la direction latérale.
y :	Vecteur selon la direction de propagation de l'onde.
z :	Vecteur selon la direction d'élévation.
Z :	Impédance acoustique des diffuseurs.
Δt :	Incrément de temps.
$\Delta x, \Delta y$:	Déplacement selon x ou y .
β_m :	Constante : $\beta_1 = 2$, $\beta_2 = \pi$ et $\beta_3 = 4\pi / 3$.
θ :	Angle entre l'onde incidente et l'onde réfléchie.
δ :	Impulsion de Dirac.
γ :	Taux de cisaillement.
$\xi_i(t)$:	Déviations du nombre de globules rouges dans un voxel i par rapport à \bar{n} .

κ_e :	Compressibilité des particules.
κ_0 :	Compressibilité du milieu environnant.
κ_m :	Valeur moyenne de compressibilité.
ρ_e, ρ :	Densité des particules.
ρ_0 :	Densité du milieu environnant.
ρ_m :	Valeur moyenne de densité.
Ω_e :	Volume du voxel.
Ω :	Volume insonifié.
$d\Omega$:	Angle solide de détection.
σ_d :	Section de diffusion différentielle (<i>differential scattering cross-section</i>).
σ_{bs} :	Section moyenne de rétrodiffusion ($\sigma_d(180^\circ)$, <i>backscattering cross-section</i>).
σ_i :	Section de rétrodiffusion du ième globule rouge ($\sigma_d(180^\circ)$)
σ_x :	Déviat standard représentant la taille du diffuseur selon x .
σ_y :	Déviat standard représentant la taille du diffuseur selon y .
σ_z :	Déviat standard représentant la taille du diffuseur selon z .
τ :	Force de cisaillement.
μ :	Viscosité.
μ_p :	Moyenne de la fonction de densité de distribution.
α :	Densité moyenne des impulsions.
λ :	Longueur d'onde.
λ_m :	Valeur moyenne de la longueur d'onde dans le milieu.
ϕ_i :	Décalage de phase.
ω_i :	Décalage en fréquence (associée à la vitesse du voxel $v_i(t)$).
ω, ω_e :	Fréquence angulaire, $\omega_e = 2\pi f$.
ψ_x :	Déviat standard représentant la largeur de bande.
ψ_y :	Déviat standard représentant la longueur de l'impulsion.
ψ_z :	Déviat standard représentant la hauteur du faisceau d'ultrason.
φ :	Fonction de densité (<i>Renewal density</i>).
ϕ :	Fonction d'autocorrélation.
$\Phi(j\omega)$:	Spectre de densité de puissance.

Chapitre I : Introduction

Ce mémoire de maîtrise traite du signal ultrasonore rétrodiffusé par le sang, qui est déterminé par des patrons d'interférences acoustiques complexes. En raison de la densité très élevée des globules rouges dans le sang, le comportement de la puissance rétrodiffusée est difficilement prévisible. Les interférences acoustiques (destructrices ou constructives) entre les différents échos provenant de chacun des globules rouges, dépendent de leur organisation spatiale. En l'absence d'agrégation érythrocytaire, l'arrangement spatial est principalement déterminé par la géométrie des globules rouges et les conditions d'écoulement. L'organisation des globules rouges est grandement affectée par la capacité des particules à former des agrégats. De plus, le signal ultrasonore est affecté par la fréquence acoustique, l'hématocrite et la taille des diffuseurs.

Une meilleure compréhension des mécanismes de rétrodiffusion pourrait permettre de développer de nouveaux outils de diagnostic. Par exemple, les ultrasons pourraient être utilisés afin de caractériser le niveau d'agrégation érythrocytaire de façon non effractive. Ce type d'application présente beaucoup d'intérêt, car un niveau anormalement élevé d'agrégation est associé à l'athérosclérose coronarienne [2-6]. De nombreuses études cliniques confirment une relation entre l'hyperagrégation érythrocytaire et l'hyperlipidémie [7-9], l'hypertension [10-14], le diabète [15-21], les pathologies cérébrovasculaires [22-28] et la formation de thromboses [29-33].

Il est connu que la puissance ultrasonore varie en fonction du niveau d'agrégation, lequel dépend des conditions d'écoulement. Cependant, l'effet du flot sur la forme, la taille et l'arrangement spatial des agrégats demeure peu documenté. Plusieurs études ont été réalisées afin de mieux comprendre le comportement du signal ultrasonore en fonction du niveau d'agrégation [34]. En raison des diverses morphologies que peuvent prendre les agrégats, il reste difficile de prédire l'effet de l'agrégation érythrocytaire sur la puissance rétrodiffusée. Expérimentalement, il est difficile de connaître avec précision la forme, la taille et l'arrangement spatial des agrégats, d'où l'intérêt de développer des modèles théoriques et de simulation. Jusqu'à maintenant, aucune approche de simulation proposée dans la littérature n'a permis de reproduire adéquatement l'ensemble des mesures expérimentales. Le développement d'un modèle efficace faciliterait donc la compréhension des mécanismes fondamentaux de rétrodiffusion.

Le but du présent projet est de développer une nouvelle approche de modélisation du signal ultrasonore rétrodiffusé par les globules rouges. Ce projet étudie plus particulièrement l'effet de l'arrangement spatial des diffuseurs sur la puissance ultrasonore rétrodiffusée. L'approche de modélisation permet d'étudier l'effet de la fréquence ultrasonore, de la taille des diffuseurs et de l'hématocrite. Ce projet s'intéresse également à l'agrégation érythrocytaire en écoulement. Un nouveau modèle est présenté dans le cadre de ce mémoire. Ce modèle permet de prédire l'arrangement spatial des globules rouges en fonction du niveau d'agrégation érythrocytaire. L'approche de modélisation

permet également de prédire la puissance rétrodiffusée pour différentes conditions d'écoulement.

Le présent document est structuré de la façon suivante : le chapitre deux présente une revue de la littérature nécessaire à la compréhension du projet. Le chapitre trois, présenté sous forme d'article, décrit la méthode de modélisation proposée pour simuler le signal ultrasonore rétrodiffusé par des globules rouges ne formant pas d'agrégats. Dans ce chapitre, plusieurs résultats de simulations sont présentés afin de mieux comprendre les mécanismes de base de la rétrodiffusion. Les effets de la fréquence ultrasonore, de la taille des diffuseurs et de l'hématocrite sont étudiés. Finalement, le chapitre quatre propose un modèle permettant de prédire l'organisation spatiale des globules rouges et la puissance du signal ultrasonore rétrodiffusé en présence d'agrégation érythrocytaire. Des résultats de simulations obtenus à 40 % d'hématocrite et à différents taux de cisaillement sont présentés. Les effets de la taille, de la morphologie et de la variance de la concentration locale des globules rouges sur la puissance sont étudiés. L'effet de la fréquence et de la direction de propagation de l'onde acoustique est également analysé. Une discussion générale de l'ensemble des résultats est présentée au dernier chapitre.

Chapitre II : Revue de la littérature

Ce chapitre présente une revue exhaustive des notions pertinentes à la compréhension du projet. Il traite de l'application des ultrasons à la biorhéologie sanguine, de l'écoulement sanguin, de l'agrégation érythrocytaire, de la modélisation théorique et des approches de simulation du signal ultrasonore rétrodiffusé par le sang, ainsi que de la modélisation de l'agrégation de particules en suspension.

2.1 Application des ultrasons à la biorhéologie sanguine

Le potentiel des ultrasons comme outil de diagnostic est connu depuis plus de trente ans dans le domaine médical. À ce jour, plusieurs techniques basées sur les ultrasons ont été développées et sont utilisées dans divers domaines de la médecine, dont la biorhéologie¹ sanguine. Ces techniques nécessitent différentes méthodes de traitement du signal, telle l'analyse spectrale ou la théorie statistique. Il est possible, par exemple, d'estimer la vitesse du flot sanguin à partir de la fréquence du signal ultrasonore rétrodiffusé. Ce principe est connu sous le nom d'effet Doppler. Un autre exemple d'application des ultrasons qui suscite beaucoup d'intérêt dans le domaine de la biorhéologie est l'imagerie des vaisseaux sanguins.

¹ La biorhéologie est l'étude de la déformation et des propriétés de l'écoulement de systèmes ou de matériaux biologiques (source, *Biorheology*).

Les ultrasons sont des vibrations mécaniques se propageant à travers un milieu à une fréquence d'oscillations supérieure à 20 kHz. Les appareils médicaux utilisent une fréquence variant de 2 à 30 MHz environ. Le front d'onde incident traverse les tissus humains à une vitesse c , égale à $1/\sqrt{\rho_0 \kappa_0}$, où ρ_0 et κ_0 sont respectivement la densité et la compressibilité du milieu. Dans le sang, l'onde acoustique se propage approximativement à 1570 m/s [35]. Une partie de ce front d'onde est réfléchi aux interfaces d'inhomogénéités d'impédance acoustique du tissu, i.e. par les variations de densité et de compressibilité. Le tableau 2.1 présente les valeurs de densité et de compressibilité des globules rouges, du plasma et d'une solution saline [36].

Tableau 2.1 Densités et compressibilités des globules rouges, du plasma et d'une solution saline.

	Densité	Compressibilité
Globules rouges	1.092 g/cm ³	34.1x10 ⁻¹² cm ² /dyne
Plasma	1.03 g/cm ³	40.9 x10 ⁻¹² cm ² /dyne
Solution saline	1.005 g/cm ³	44.3x10 ⁻¹² cm ² /dyne

Dans le sang, le signal ultrasonore est principalement rétrodiffusé par les globules rouges. Les autres particules en suspension dans le sang, telles que les plaquettes et les globules blancs, ne contribuent pas de façon significative au signal rétrodiffusé parce

qu'elles sont respectivement de plus petites tailles et beaucoup moins nombreuses. Un érythrocyte humain a la forme d'un disque biconcave de $87 \mu\text{m}^3$ de volume moyen, de $8 \mu\text{m}$ de diamètre et de $2 \mu\text{m}$ d'épaisseur à son point le plus épais [37]. La morphologie d'un érythrocyte est représentée à la figure 2.1.



Figure 2.1 Morphologie d'un globule rouge humain.

Les globules rouges occupent en moyenne entre 40 % et 45 % du volume total du sang humain. On appelle hématoците (H) le volume occupé par les globules rouges par unité de volume total du sang. En présence de certaines conditions pathologiques et cliniques, comme l'anémie, la polycythémie, ou la thérapie par hémodilution, l'hématoците peut varier considérablement, soit de 25 % à 70 % environ [38,39].

Les deux caractéristiques déterminant le comportement d'une onde acoustique se propageant dans un milieu donné sont l'élasticité et l'inertie du milieu [37]. La compressibilité (κ_0) est une mesure de l'élasticité du milieu et la densité (ρ_0), une mesure de l'inertie. La théorie de propagation des ondes repose sur trois équations fondamentales : l'équation de continuité, l'équation d'Euler (conservation des moments) et l'équation d'état. Ces équations conduisent à l'équation d'onde acoustique linéarisée.

Pour plus de détails sur cette théorie, la référence suivante présente un chapitre détaillé sur le sujet [37]. L'équation d'onde acoustique linéarisée s'écrit de la façon suivante :

$$\operatorname{div}\left(\frac{1}{\rho_o} \nabla p\right) - \kappa_o \frac{\partial^2 p}{\partial t^2} = 0, \quad (2.1)$$

où div représente l'opérateur divergence, p représente l'onde de pression et t , le temps.

On appelle rétrodiffusion de Rayleigh le phénomène qui se produit lorsqu'une onde ultrasonore rencontre un obstacle de beaucoup plus petite taille que la longueur d'onde incidente. La longueur d'onde (λ) est définie par c/f , où c est la vitesse de propagation de l'onde acoustique et f sa fréquence. Lorsque le faisceau acoustique rencontre un obstacle de petite taille, une partie du signal incident est diffusée dans toutes les directions. La section de rétrodiffusion différentielle est, par définition, la puissance rétrodiffusée par un seul diffuseur par angle solide par unité d'intensité de l'onde incidente. Dans le cas de la diffusion de Rayleigh, ce coefficient est proportionnel au volume carré du diffuseur et à la fréquence élevée à la puissance quatre de l'onde acoustique incidente. Deux méthodes de calcul permettent de déterminer, à partir de l'équation d'onde acoustique, la section de rétrodiffusion pour un tel diffuseur [37,40]. La première méthode est basée sur les séries de Bessel. Dans ce cas, le problème est simplifié en faisant l'hypothèse que l'obstacle rencontré est une sphère de rayon a . Soit R la distance entre le point d'observation et la sphère, et k le nombre d'onde égal à $2\pi/\lambda$. Pour $kR \gg 1$ et $ka \ll 1$, la section de rétrodiffusion différentielle σ_d peut alors s'écrire [37] :

$$\sigma_d(\theta) = \frac{V_s^2 \pi^2}{\lambda^4} \left[\frac{\kappa_e - \kappa_0}{\kappa_0} + \frac{3(\rho_e - \rho_0)}{2\rho_e + \rho_0} \cos \theta \right]^2, \quad (2.2)$$

où θ est l'angle entre l'onde incidente et l'onde réfléchie, $V_s = (4/3)\pi a^3$ est le volume du diffuseur, λ est la longueur d'onde, κ_e et κ_0 représentent respectivement la compressibilité des particules et celle du milieu environnant, et ρ_e et ρ_0 leurs densités respectives.

La seconde méthode est applicable à des obstacles de forme arbitraire. Elle fait appel aux fonctions de Green pour décrire l'onde de pression diffusée par un milieu continu faiblement inhomogène du point de vue acoustique. Dans ce cas, on suppose que les inhomogénéités n'affectent pas l'onde incidente et que celle-ci sera la même que celle du milieu homogène. De plus, on suppose que le signal diffusé d'un point n'interagira pas avec le reste du milieu. La première approximation de Born, qui est valide pour le sang, exprime ces conditions et permet de simplifier considérablement le calcul. À la suite de cette approximation, on obtient [37] :

$$\sigma_d(\theta) = \frac{V_s^2 \pi^2}{\lambda^4} \left[\frac{\kappa_e - \kappa_0}{\kappa_0} + \frac{\rho_e - \rho_0}{\rho_e} \cos \theta \right]^2. \quad (2.3)$$

Ces deux équations (2.2 et 2.3) ont une forme similaire et, pour une différence de densité tendant vers zéro, leurs résultats sont équivalents. On utilise généralement l'équation 2.3 pour modéliser le comportement du faisceau ultrasonore rétrodiffusé par le sang.

2.2 Écoulement sanguin

2.2.1 Écoulement dans un vaisseau

L'écoulement du sang varie considérablement avec la taille des vaisseaux sanguins, aux bifurcations des vaisseaux, ou encore en présence de sténoses ou d'autres pathologies vasculaires. Un écoulement normal est caractérisé par un flux laminaire, où la vitesse des globules rouges est minimale près des parois et croît régulièrement jusqu'à devenir maximale au centre du vaisseau. Le profil de vitesse dans un conduit rectiligne est caractérisé par l'absence de composantes radiales de vitesse, c'est-à-dire que les globules rouges se déplacent seulement dans le sens du flot. Le profil de vitesse en fonction de la distance radiale est décrit par l'équation suivante [41] :

$$v(r) = V_{max} (1 - (2r / D)^n), \quad (2.4)$$

où r est la distance radiale à partir du centre du vaisseau, V_{max} est la vitesse maximale au centre, D est le diamètre du vaisseau et n est égal à 2 pour un profil parabolique et supérieur à 2 pour un profil aplani. Il a été observé expérimentalement que la valeur de n était supérieure à 2 en présence d'agrégation érythrocytaire [42]. Dans ce cas, le profil devient plus aplati au centre du tube à cause de l'effet visqueux de l'agrégation érythrocytaire [38]. La figure 2.2 montre l'allure du profil de vitesse dans un vaisseau ayant un diamètre de 10 mm et pour deux valeurs de n différentes.

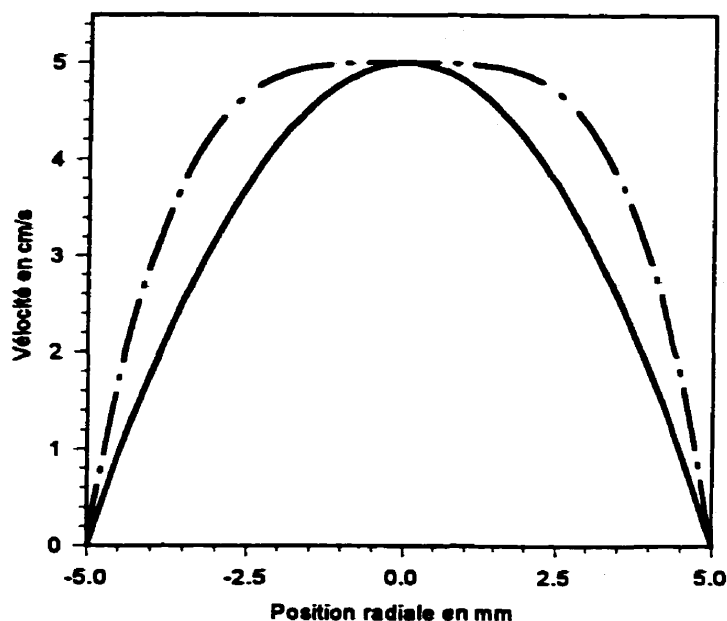


Figure 2.2 Allure du profil de vitesse en fonction de la position radiale pour $n = 2$ (—) et $n = 4$ (· — ·).

Le taux de cisaillement γ représente le gradient radial de vitesse et est décrit par l'équation suivante :

$$\gamma(r) = dv / dr , \quad (2.5)$$

où v est la vitesse du fluide et r est la position radiale. Pour un écoulement laminaire, en combinant les équations 2.4 et 2.5, le taux de cisaillement devient :

$$|\gamma(r)| = n \cdot V_{max} r^{(n-1)} / (D/2)^n . \quad (2.6)$$

Pour un flot parabolique, le taux de cisaillement varie linéairement en fonction de la position radiale. Pour un profil de vitesse aplani, la relation tend vers une parabole

aplanie. La viscosité μ (en centipoise, cP) d'un liquide représente la résistance qu'il exerce à l'application d'un taux de cisaillement donné. Pour des fluides newtoniens, la valeur de la viscosité est constante peu importe le taux de cisaillement. Cependant, le sang n'est pas un fluide newtonien et sa viscosité décroît pour des valeurs croissantes du taux de cisaillement [43,44]. Le caractère non newtonien du sang résulte de sa capacité à former des agrégats et de la déformabilité des globules rouges. Il est admis, d'une part, que la viscosité élevée du sang à de faibles taux de cisaillement résulte de l'agrégation réversible des globules rouges et, d'autre part, que la viscosité à des taux de cisaillement élevés est déterminée par la déformabilité des globules rouges [45]. La figure 2.3a illustre l'effet de l'agrégation érythrocytaire sur la viscosité, et la figure 2.3b, l'effet de la déformabilité des globules rouges. Cet aspect sera détaillé dans la section suivante qui porte spécifiquement sur l'agrégation érythrocytaire. Une autre définition importante est la force nécessaire pour produire un taux de cisaillement donné dans un fluide. Cette force proportionnelle à la viscosité est donnée par :

$$\tau = \mu \gamma, \quad (2.7)$$

où τ est la contrainte de cisaillement, en dynes / cm².

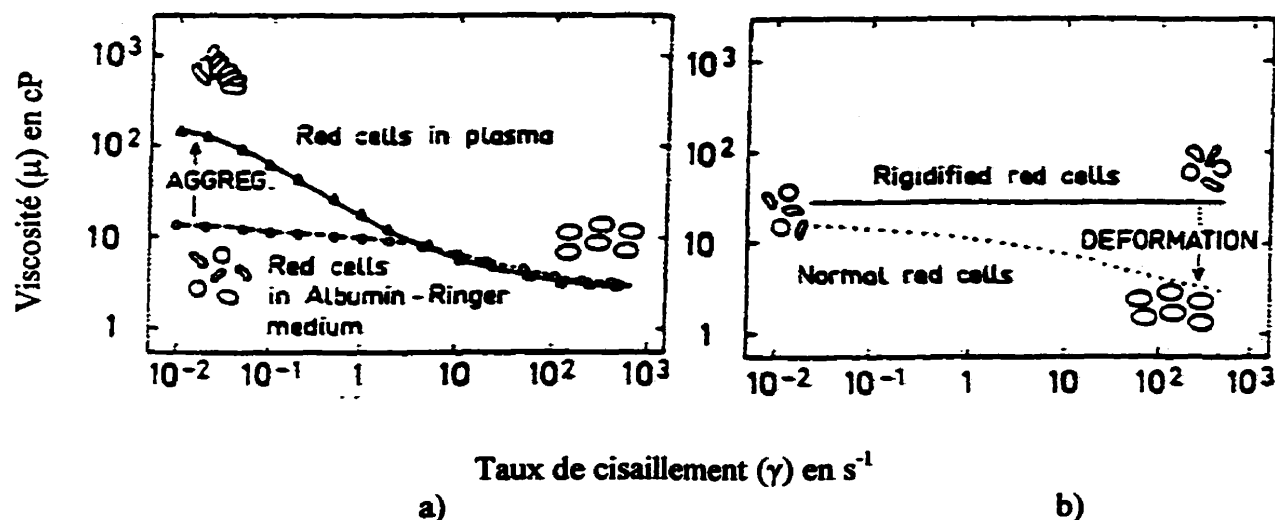


Figure 2.3 Relation entre la viscosité et le taux de cisaillement pour a) des globules rouges formant des agrégats (Δ) et ne formant pas d'aggrégats (o) et b) des globules rouges rigides ne formant pas d'aggrégats. Figure modifiée de [46].

Dans des conditions normales d'écoulement, le flot sanguin est laminaire, mais dans certains cas, en aval d'une irrégularité comme une sténose, ou pendant une période d'exercice où le débit augmente, on observe de la turbulence. Cette condition hémodynamique est caractérisée par un déplacement désordonné des globules rouges. Pour donner une indication du type de flot (laminaire ou turbulent), on fait référence en mécanique des fluides au nombre de Reynolds qui est fonction de la viscosité du sang (μ), de la vitesse moyenne (\bar{v}), du diamètre interne du vaisseau (D) et de la densité du sang (ρ_0). Le nombre de Reynolds, décrit pour un écoulement stationnaire, est donné par l'équation suivante [47] :

$$Re = \frac{\bar{v} D \rho_0}{\mu} \quad (2.8)$$

Un nombre de Reynolds inférieur à 2000 indique généralement la présence de flot laminaire et, dans le cas contraire, la présence de flot turbulent.

2.2.2 Écoulement de Couette (type plan-plan)

Il est possible de générer un écoulement in vitro à l'aide de deux plaques parallèles. En conservant une des deux plaques immobile et en induisant une vitesse de rotation à l'autre, on peut générer un écoulement de type plan-plan. Ce type de flot est caractérisé par un taux de cisaillement constant. La vitesse d'écoulement est nulle à la paroi immobile et maximale à la paroi en rotation. Dans ce cas, la vitesse du fluide est décrite par l'équation suivante :

$$v(h) = \gamma h, \quad (2.9)$$

où h représente la distance par rapport à la plaque immobile.

2.3 Agrégation érythrocytaire

L'agrégation érythrocytaire est un phénomène physiologique important qui affecte la viscosité du sang, l'écoulement du flot sanguin et l'efficacité des échanges gazeux. Les globules rouges forment normalement, en écoulement, des agrégats ayant la forme de rouleaux. Ils peuvent aussi former de plus gros agrégats ayant une forme plus complexe, tel que présenté à la figure 2.4. L'intérêt pour ce thème de recherche apparaît seulement au début du siècle avec les travaux de Fahraeus [48]. Ce dernier relie la vitesse de sédimentation du sang au taux de protéines plasmatiques et montre que les propriétés

physico-chimiques du plasma et la concentration en macromolécules peuvent intervenir dans l'agrégation des globules rouges humains.

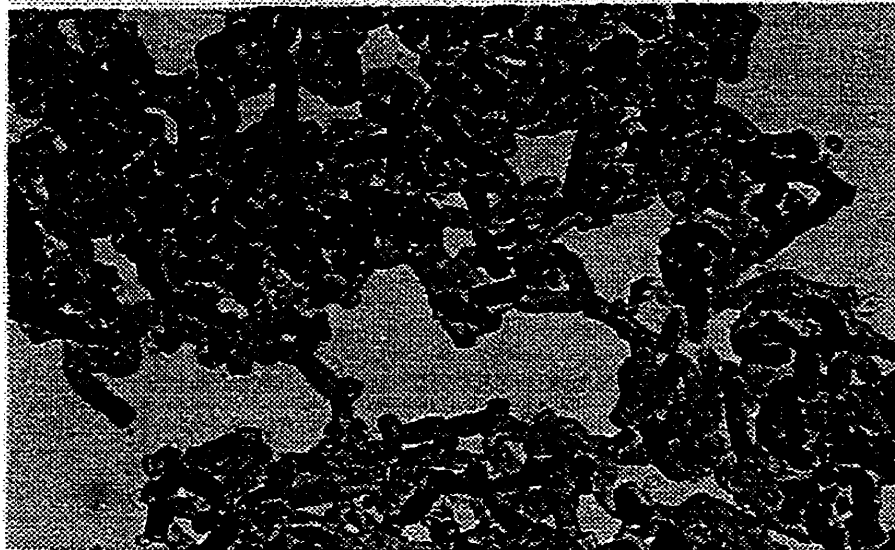


Figure 2.4 Échantillon de sang dilué (20 % d'hématocrite) provenant d'un patient souffrant d'une pathologie des artères coronaires montrant un niveau d'agrégation très élevé. Figure extraite de [49].

L'agrégation érythrocytaire peut faciliter l'écoulement sanguin, mais peut aussi avoir des conséquences néfastes importantes, selon le degré d'agrégation, surtout au niveau de la microcirculation. Elle peut entre autres nuire à la perfusion des tissus et influencer l'interaction des plaquettes et des globules blancs avec la paroi vasculaire. On sait maintenant que le niveau d'agrégation dépend de plusieurs facteurs tels que l'âge, le sexe, le niveau hormonal, la concentration de macromolécules dans le sang, la déformabilité des globules rouges et l'hématocrite [6,32,50,51]. L'hyperagrégation peut causer diverses anomalies telles que [46] :

- Diminution de la vitesse d'écoulement sanguin, particulièrement dans les veinules post-capillaires. La présence d'agrégation peut favoriser la stase veineuse et le développement de thrombose.
- Diminution du nombre de globules rouges dans les capillaires (*plasma skimming*).
- Augmentation de la résistance périphérique.
- Dommage aux tissus résultant d'anoxie.

Des conditions pathologiques telles que l'hyperlipidémie [7-9,52], le diabète [17,19-21], l'hypertension [12,14], l'obésité [53], certains cancers [54,55], l'athérosclérose [56-59] et la thrombose [29,32] sont corrélées avec une hyperagrégation érythrocytaire.

Les mécanismes d'agrégation restent encore mal compris. On attribue généralement la formation d'agrégats à la présence de macromolécules dans le plasma, comme le fibrinogène et les globulines, qui formeraient un pont entre les globules rouges [45]. Selon cette théorie, la force d'attraction entre des globules rouges adjacents résulte de l'adsorption des macromolécules à la surface des cellules. Une autre théorie propose plutôt un mécanisme de déplétion (exclusion des macromolécules de l'espace intercellulaire) pour expliquer l'agrégation érythrocytaire [60,61]. Il ne se produit pas d'agrégation en l'absence de protéines, comme dans le cas de globules rouges suspendus dans une solution saline. Les facteurs intrinsèques des globules rouges pouvant affecter le niveau d'agrégation érythrocytaire sont leur forme, leur déformabilité, leur charge électrique membranaire, leur affinité pour les macromolécules et les constituants de leur

membrane [24]. La déformabilité des globules rouges affecte le niveau d'agrégation parce que la présence de surfaces parallèles rend possible la formation de plusieurs ponts de macromolécules, tel qu'illustré à la figure 2.5 [45].

Normalement, les globules rouges ont tendance à se repousser en raison de la charge électrostatique négative de leur surface (glycocalyx). Cela favorise la répulsion entre les globules rouges et l'inhibition de l'agrégation. Selon Casas-Vásquez [38], la charge présente à la surface d'un globule rouge est équivalente à 6000 électrons. L'agrégation des globules rouges se produit lorsque la force d'adhésion exercée par les macromolécules est supérieure aux forces de désagrégation, c'est-à-dire les forces de répulsion électrostatique et les forces de cisaillement du flot. Si les forces de désagrégation deviennent supérieures aux forces d'agrégation, l'agrégat se brise en agrégats de plus petites tailles. L'agrégation des globules rouges est donc un processus dynamique et réversible qui résulte d'un équilibre entre les forces électrostatiques de répulsion, les forces de cisaillement du flot sanguin et les forces d'agrégation dues à l'adsorption ou à la déplétion de macromolécules.

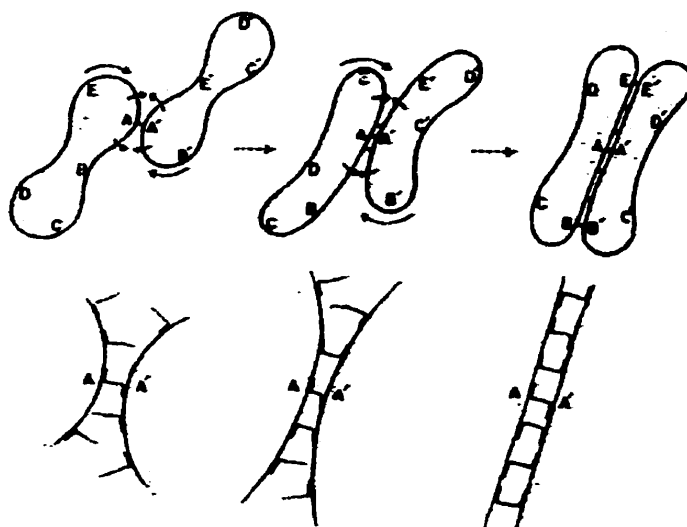


Figure 2.5 Figure montrant la déformation des globules rouges lors de la formation de ponts de macromolécules, pendant l'agrégation. Figure extraite de [45].

Les forces de cisaillement du flot sanguin ont à la fois un effet favorisant l'agrégation et la désagrégation. En effet, de faibles forces de cisaillement favorisent le rapprochement et la collision des globules rouges, et donc l'agrégation. Cependant, de forts cisaillements ont pour effet de briser le lien entre deux globules rouges. La figure 2.6 illustre bien ce principe. D'après cette figure, l'agrégation serait maximale autour de 0.05 s^{-1} , et il est généralement admis qu'il y a désagrégation complète à des taux de cisaillement supérieurs à 50 s^{-1} pour du sang humain normal [45]. Pour du sang pathologique, le cisaillement nécessaire pour briser les agrégats est beaucoup plus élevé [62].

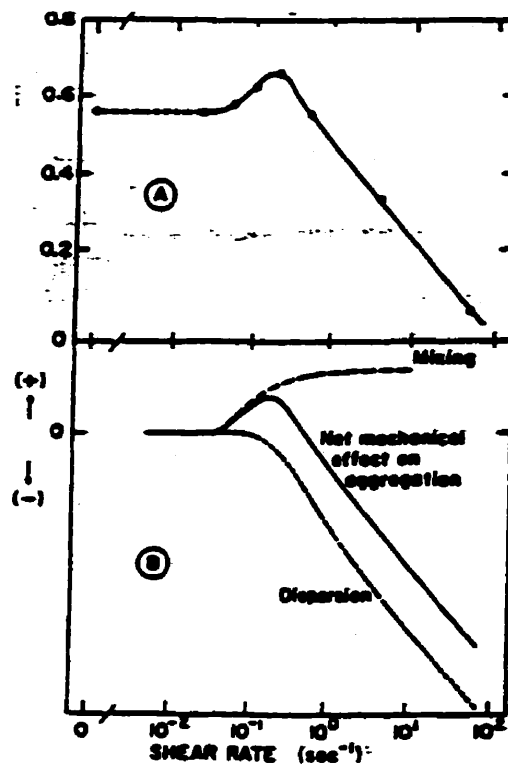


Figure 2.6 Courbe montrant le niveau d'agrégation érythrocytaire en fonction du taux de cisaillement : a) index d'agrégation, b) effet du taux de cisaillement sur l'agrégation érythrocytaire. Figure extraite de [63].

L'hématocrite joue également un rôle ambivalent sur le niveau d'agrégation érythrocytaire. D'une part, une élévation de l'hématocrite facilite l'agrégation en favorisant les collisions entre les globules rouges. D'autre part, la quantité de fibrinogène (ou autre protéine plasmatique) disponible par globule rouge diminue à la suite d'une augmentation de l'hématocrite, ce qui défavorise l'agrégation érythrocytaire. L'augmentation de l'hématocrite provoque également une élévation de la viscosité sanguine, ce qui affecte les interactions entre les globules rouges [39].

2.4 Modélisation théorique du signal ultrasonore rétrodiffusé par le sang

Plusieurs travaux de recherche ont été réalisés afin de développer un modèle théorique adéquat du signal ultrasonore rétrodiffusé par le sang. La difficulté de modélisation résulte de la densité très élevée des globules rouges dans le sang normal. La distance qui sépare les globules rouges est en effet inférieure à 10 % de leur diamètre (soit environ $0.8 \mu\text{m}$) à un hématoците normal d'environ 40 %. Les caractéristiques du signal ultrasonore rétrodiffusé par les globules rouges sont donc déterminées par des patrons d'interférences acoustiques complexes. Tel que mentionné à la section 2.1 de ce chapitre, les propriétés de l'onde acoustique rétrodiffusée par un seul diffuseur sont bien connues dans le cas de la diffusion de Rayleigh. Dans ce cas, la puissance du signal rétrodiffusé est proportionnelle au volume carré du diffuseur ainsi qu'à la puissance quatre de la fréquence de l'onde acoustique incidente (équations 2.2 et 2.3). Cependant, pour une densité élevée de diffuseurs, la puissance est également fonction de l'arrangement spatial de ces derniers puisque les interférences destructrices et constructives entre les différents échos influencent la puissance totale du signal acoustique rétrodiffusé. En raison de leur taille, les globules rouges ne sont pas positionnés de façon parfaitement aléatoire, mais leurs positions ne sont pas non plus parfaitement corrélées. L'arrangement spatial des globules rouges est affecté par certains paramètres physiologiques, tels que l'hématoците, le niveau d'agrégation et le profil de vitesse. Quelques modèles, décrits ci-dessous, ont été proposés pour décrire l'arrangement spatial des globules rouges dans le sang humain. L'objectif principal de ces modèles théoriques était de prédire la puissance moyenne rétrodiffusée par

angle solide et par volume unitaire de sang lorsqu'insonifié par une onde plane d'intensité unitaire [37]. Cette puissance moyenne est connue dans la littérature comme le coefficient de rétrodiffusion (*backscattering coefficient* ou *BSC*).

Les modèles théoriques sont basés sur trois approches différentes : l'approche particule, l'approche continuum et l'approche hybride [37]. L'approche particule est basée sur l'hypothèse que les globules rouges sont de faibles diffuseurs, ce qui permet d'appliquer le principe de superposition en effectuant la sommation des contributions individuelles de chacun des diffuseurs. L'approche continuum exploite le principe suivant : puisqu'un transducteur ultrasonore ne peut reconnaître des particules qui sont séparées par moins d'un vingtième de la longueur d'onde, il est impossible de discerner l'effet de chacun des globules rouges. La diffusion du signal ultrasonore est alors modélisée comme étant le résultat des variations de compressibilité et de densité du milieu. L'approche hybride, quant à elle, combine les deux approches. Le développement des approches particule et continuum est basé sur la théorie de propagation d'onde dans un milieu homogène continu.

2.4.1 Approche particule

Cette approche a d'abord été mise au point par Albright et Brody [64,65]. Les globules rouges sont modélisés par un ensemble de diffuseurs ponctuels, identiques et indépendants. Avec cette approche, les fonctions représentant la compressibilité et la

densité en fonction du temps et de l'espace peuvent prendre deux valeurs distinctes : les valeurs représentant la compressibilité et la densité à l'intérieur d'un globule rouge, ou les valeurs du milieu environnant. Après avoir remplacé ces valeurs de densité et de compressibilité dans l'équation d'onde acoustique linéaire, celle-ci peut alors être résolue par le théorème de Green, après avoir posé les hypothèses suivantes :

1. Les dimensions d'un diffuseur sont beaucoup plus petites que la longueur d'onde.
2. Les différences d'impédance acoustique entre les diffuseurs et le milieu sont faibles, ce qui permet d'utiliser l'approximation de Born. Cette hypothèse sous-entend que la diffusion multiple² peut être ignorée.
3. Le point d'observation est suffisamment loin du volume de mesure.

Le résultat obtenu par le théorème de Green est une équation à intégrer sur le volume total insonifié. L'amplitude totale de l'onde de pression rétrodiffusée est alors obtenue en effectuant la sommation sur tous les globules rouges. Le signal rétrodiffusé peut s'écrire en fonction du point d'observation R et du temps t :

$$x(R,t) = (1/R) \sum_i \sigma_i^{1/2} \cos[(\omega_c + \omega_i)t + \phi_i], \quad (2.10)$$

où

$$\sigma_i = \frac{V_s^2 \pi^2}{\lambda^4} \left[\frac{\kappa_e - \kappa_o}{\kappa_o} - \frac{\rho_e - \rho_o}{\rho_e} \right]^2 \quad (2.10a)$$

est la section de rétrodiffusion du ième globule rouge (équation 2.3 pour $\theta = 180^\circ$). Dans l'équation 2.10, R représente la distance entre le point d'observation et le milieu, $\omega_t = 2\pi f$ où f représente la fréquence de l'onde acoustique incidente, ω_d est le décalage Doppler en fréquence résultant du déplacement du globule rouge et ϕ_i est le décalage aléatoire de phase.

Mo et Cobbold [66] ont élaboré un modèle plus général de l'approche particule. Ce modèle prédit le coefficient de rétrodiffusion BSC , pour le cas où tous les globules rouges sont identiques :

$$BSC = \sigma_{br} (M/\Omega) W = \sigma_{br} (H/V) W, \quad (2.11)$$

où σ_{br} est la section moyenne de rétrodiffusion des globules rouges (équation 2.3, pour $\theta=180^\circ$), M est le nombre total de globules rouges dans la région insonifiée, Ω est le volume insonifié, H est l'hématocrite, V est le volume moyen des globules rouges et W le facteur d'empaquetage qui caractérise l'organisation spatiale des globules rouges. Ce dernier paramètre sera explicité plus loin.

2.4.2 Approche continuum

Contrairement à l'approche particule qui tient compte de la position de chacun des diffuseurs, l'approche continuum consiste à effectuer la sommation de la contribution de

² La diffusion multiple représente les réflexions successives que subit une onde à la rencontre de différents obstacles.

chacun des points dans le champ acoustique (pas seulement aux positions des globules rouges). Cette approche, d'abord élaborée par Sigelmann et Reid [67], considère que la diffusion résulte des fluctuations en densité et en compressibilité du continuum. Avec cette approche, la densité et la compressibilité sont des variables aléatoires dont la valeur fluctue en fonction de la position et du temps. Cette fois-ci encore, ces valeurs sont substituées dans l'équation d'onde acoustique linéarisée. En posant les mêmes hypothèses qu'avec l'approche particule, l'équation peut également être résolue par le théorème de Green.

À partir de la forme intégrale de l'équation d'onde de pression, deux groupes [68,69] ont obtenu le BSC en utilisant deux approches différentes. Le premier groupe [68] a posé l'hypothèse que le milieu est stationnaire, donc que les fluctuations sont fonction de la position seulement. La fonction de corrélation spatiale utilisée dans cette approche a été adaptée de Debye et al. [70]. L'expression obtenue pour caractériser le BSC est la suivante :

$$BSC = \frac{\pi^2}{\lambda_m^4} (M / \Omega) V^2 \left[\frac{\kappa_e - \kappa_0}{\kappa_m} - \frac{\rho_e - \rho_0}{\rho_m} \right]^2 \times (I - H)^4 \times \left[\frac{0.37}{[I + 44.4 (a / \lambda_m)^2 (I - H)^2]^2} + 0.63 \exp \left\{ -33.4 (a / \lambda_m)^2 (I - H)^2 \right\} \right], \quad (2.12)$$

où λ_m représente la valeur moyenne de la longueur d'onde dans le milieu ($\lambda_m = c_m / f$ et $c_m = 1 / \sqrt{\rho_m \kappa_m}$), κ_e , κ_0 et κ_m représentent, respectivement, la compressibilité des

particules, celle du milieu environnant et la compressibilité moyenne du milieu, alors que ρ_e , ρ_0 et ρ_m représentent leur densité respective. On rappelle ici que H représente l'hématocrite et a le rayon moyen des particules. Cette équation fait apparaître une dépendance entre le BSC et le ratio a/λ_m , ce qui implique que la puissance rétrodiffusée n'est pas tout à fait proportionnelle à $1/\lambda_m^4$ et V^2 . Ce résultat diffère de celui obtenu avec l'approche particule qui démontrait plutôt que le BSC est proportionnel à $1/\lambda^4$ (une constante). Cela s'explique par le fait que l'approche particule, en effectuant la superposition des échos provenant de chacun des globules rouges, ne tient pas compte des variations de longueur d'onde résultant de la présence d'autres cellules dans le sang.

D'autre part, le deuxième groupe [69], en exploitant le principe que plusieurs globules rouges dans un volume élémentaire ne peuvent être détectés, a pu approximer les fonctions d'autocorrélation exprimant les variations de compressibilité et de densité par des fonctions delta. Le résultat obtenu est le suivant :

$$BSC = \frac{\pi^2}{\lambda_m^4} V^2 \left[\frac{\kappa_e - \kappa_0}{\kappa_m} - \frac{\rho_e - \rho_0}{\rho_m} \right]^2 (1/\Omega_e) \overline{var(n)}, \quad (2.13)$$

où Ω_e représente le volume élémentaire et $\overline{var(n)}$ est la variance de n_e , le nombre de globules rouges compris dans Ω_e , moyenné dans l'espace et le temps.

2.4.3 Approche hybride

L'approche hybride a été proposée par Mo et Cobbold [71,72]. Cette approche combine les avantages des deux approches précédentes. L'unité de base de diffusion est approximée comme étant un voxel (volume élémentaire) contenant plusieurs globules rouges, plutôt qu'un seul diffuseur comme dans l'approche particule. Le principe de superposition est appliqué en effectuant la sommation des contributions provenant de chacun des voxels. La taille du voxel est choisie en tenant compte de la résolution du transducteur, comme dans l'approche continuum. Généralement, la dimension des voxels est choisie égale à $(\lambda/20)^3$, puisque le transducteur ne peut distinguer deux particules séparées de moins de $\lambda/20$ [37]. Pour une vitesse de propagation égale à 1570 m/s et une fréquence de 5 MHz, cette distance est égale à 16 μm .

Les hypothèses sous-jacentes à ce développement sont similaires à celles des approches précédentes. On suppose que le vaisseau est insonifié par une onde plane d'amplitude unitaire, dont la longueur d'onde est beaucoup plus grande que la taille d'un globule rouge. La divergence du faisceau, l'atténuation et la diffusion multiple sont négligées. Également, on suppose que le point d'observation est situé suffisamment loin du volume de mesure. Le signal rétrodiffusé obtenu en effectuant la sommation sur chacun des voxels s'écrit :

$$x(t) = \sigma_{bs}^{1/2} \bar{n} \sum_{i=1}^{N_v} \cos(\omega_i t + \phi_i) + \sigma_{bs}^{1/2} \sum_{i=1}^{N_v} \xi_i(t - t_i) \cos(\omega_i t + \phi_i), \quad (2.14)$$

où σ_{br} est la section moyenne de rétrodiffusion, \bar{n} est le nombre moyen de globules rouges dans un voxel, ω_i représente le décalage en fréquence angulaire correspondant à la vitesse du voxel $v_i(t)$, ϕ_i le décalage de phase (déterminé par la distance entre le i ème voxel et le transducteur), $\xi_i(t)$ est la déviation du nombre de globules rouges dans le voxel i au temps t par rapport à \bar{n} et N_v est le nombre total de voxels. Le premier terme, appelé le terme cristallographique, représente la puissance rétrodiffusée par un milieu où les diffuseurs sont régulièrement espacés. Selon la théorie, ce terme approche zéro et est ignoré. Le second terme résulte des fluctuations spatiales du nombre de globules rouges par voxel. La figure 2.7 illustre ces notions : un arrangement donné de globules rouges (figure 2.7a) peut être décomposé en un arrangement cristallographique (figure 2.7b) et en un arrangement aléatoire (figure 2.7c). Les cercles pleins de la figure 2.7c représentent les particules supplémentaires par rapport au nombre moyen de globules rouges dans un voxel, alors que les cercles vides représentent les particules retirées.

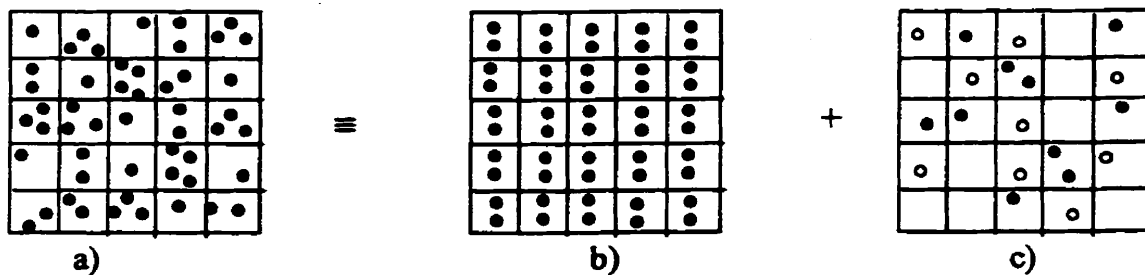


Figure 2.7 Arrangement spatial des globules rouges dans le sang. a) Le volume de mesure est divisé en voxels et peut être représenté comme la somme de : b) l'arrangement cristallographique et de c) l'arrangement aléatoire. Figure inspirée de Mo et Cobbold (chapitre 5) [37].

La théorie développée par Mo et Cobbold a permis d'exprimer le coefficient BSC par la fonction d'autocorrélation. En effet, le signal Doppler, qui est exprimé par une sommation de variables aléatoires indépendantes et identiquement distribuées, est un processus aléatoire gaussien [71]. Un tel processus de valeur moyenne nulle est complètement caractérisé par sa fonction d'autocorrélation $R_x(t_1, t_2)$. Le coefficient BSC obtenu d'après les principes de l'approche unifiée s'écrit :

$$BSC = 2 R_x(t, t) / \Omega, \quad (2.15)$$

où $R_x(t, t)$ représente la fonction d'autocorrélation du signal $x(t)$. En faisant l'hypothèse que tous les diffuseurs sont identiques, on peut écrire :

$$BSC = \sigma_{bs} \overline{\text{var}(n)} / \Omega_e. \quad (2.16)$$

Cette équation est identique à l'équation 2.13 obtenue au préalable par Angelsen [69].

2.4.4 Facteur d'empaquetage (W)

Le paramètre W est une mesure de la corrélation entre les positions de n'importe quelle paire de particules. La définition du facteur d'empaquetage généralement utilisée pour décrire l'arrangement spatial des globules rouges est basée sur l'approximation de Percus-Yevick, qui décrit l'occupation d'un volume donné par des particules sphériques rigides (*packing*). Twersky a utilisé ce concept pour caractériser les diffuseurs de la cornée [73] et les globules rouges [36,74].

L'équation décrivant le facteur d'empaquetage des sphères est basée sur la théorie de propagation des ondes et sur des notions complexes de mécanique statistique. Dans le champ lointain du transducteur et pour une distribution de diffuseurs corrélés de taille arbitraire, le coefficient de diffusion s'écrit [73,75,76] :

$$BSC = \rho \int |I(\hat{r}_o, \hat{r}_i)|^2 W(k, \hat{r}_o, \hat{r}_i) d\Omega \quad (2.17)$$

où ρ est la densité des particules, I est la fonction d'amplitude de diffusion, \hat{r}_o est la direction d'observation, \hat{r}_i est la direction de l'onde incidente, $W(k, \hat{r}_o, \hat{r}_i)$ est le facteur de structure et $d\Omega$ représente l'angle solide de détection. Le facteur de structure s'exprime de la façon suivante :

$$W(k, (\hat{r}_i - \hat{r}_o)) = I + \rho \int [g(R_p) - I] e^{jk(\hat{r}_i - \hat{r}_o) \cdot R_p} dR, \quad (2.18)$$

où la fonction $[g(R_p) - I]$ est la fonction totale de corrélation, $g(R_p)$ est la fonction de distribution radiale, R_p est la séparation des paires de diffuseurs, j est le nombre imaginaire, et $\int dR$ est le volume correspondant. La fonction $g(R_p)$ exprime la probabilité qu'une sphère se situe à une distance R_p de la sphère de référence. Le facteur d'empaquetage W est la limite du facteur de structure à basse fréquence. Pour une distance de séparation petite par rapport à la longueur d'onde, le paramètre W s'écrit :

$$W = I + \rho \int [g(R_p) - I] dR. \quad (2.19)$$

Des formes explicites du facteur d'empaquetage ont été obtenues dans l'espace unidimensionnel (1D), bidimensionnel (2D) ou tridimensionnel (3D) en fonction de

l'hématocrite, après l'application de théorèmes de mécanique statistique pour des particules rigides. Dans l'espace unidimensionnel, W a été obtenu pour des plaques de dimension $2a$; en 2D pour un cylindre de surface πa^2 ; en 3D, le facteur d'empaquetage a été calculé pour une sphère de volume $(4/3)\pi a^3$. Ces formulations sont basées sur l'expression de la variance du nombre de particules dans un volume Ω_e en fonction du facteur d'empaquetage [73] :

$$\overline{\text{var}(n)} = \bar{n} W, \quad (2.20)$$

où \bar{n} est le nombre moyen de particules dans le volume Ω_e . L'équation précédente permet d'obtenir la relation suivante à partir de l'équation 2.16 :

$$BSC = \sigma_{br} (\bar{n}/\Omega_e) W. \quad (2.21)$$

La suite du développement pour des sphères rigides repose sur des notions de thermodynamique et l'équation de Percus-Yevick [76]. Les équations exprimant le facteur d'empaquetage pour un espace de dimension $m = 1, 2$ ou 3 sont :

$$W(m) = \frac{(1-H)^{m+1}}{(1+[m-1]H)^{m-1}}. \quad (2.22)$$

Des études ont été effectuées afin de comparer les valeurs de puissance ultrasonore rétrodiffusée théoriques avec des valeurs provenant de résultats expérimentaux [36,74,77]. Les expérimentations ont été réalisées avec des globules rouges provenant de sang bovin et humain, suspendus en solution saline pour éviter la formation d'agréats. La cohérence entre les courbes théoriques et expérimentales étaient bonnes, mais ces études ont

démontré que le facteur d'empaquetage décrivant la distribution spatiale de sphères rigides ne permettait pas de décrire parfaitement l'arrangement spatiale des globules rouges ne formant pas d'agrégation. Pour remédier à ce problème, de nouvelles formes du facteur d'empaquetage ont été suggérées afin de tenir compte de la forme des diffuseurs, du type de flot et de la variance de la taille des diffuseurs. Les paramètres d_1 et d_2 ont été introduits afin de tenir compte, respectivement, de la forme et de la corrélation entre les particules, ainsi que de la variance dans la taille des diffuseurs [74,76]. L'équation suivante décrit la nouvelle expression du facteur d'empaquetage (en 3D) avec ces nouveaux paramètres :

$$W = \frac{(1-H)^2}{[1+(d_1-1)H]^2} \left\{ (1-H)^2 + (1-H)H \frac{4d_1 d_2}{1+5d_2} + \frac{H^2 d_1^2 d_2}{1+4d_2} \right\}. \quad (2.23)$$

De plus, Bascom et Cobbold [78] ont conçu une approche fractale pour décrire le facteur d'empaquetage, c'est-à-dire que le paramètre m de l'équation 2.22 n'est pas restreint aux valeurs entières et peut prendre des valeurs fractales (non entières). En fait, les auteurs établissent une distinction entre le paramètre m' , la dimension des particules et le paramètre m , appelé la dimension d'empaquetage, qui est fonction de la dimension physique et de la symétrie du diffuseur, et de la corrélation entre les diffuseurs. Ces deux paramètres peuvent prendre des valeurs non entières. Le facteur d'empaquetage est fonction de la dimension m , alors que la section efficace de diffusion est fonction de la dimension des particules m' . La section efficace de diffusion s'écrit de la façon suivante en fonction du paramètre m' :

$$\sigma_{m'} = \pi^2 \beta_{m'}^2 a^{2m'} [\kappa_0 \rho_0]^{(m'+1)/2} f^{m'+1} \left[\frac{\kappa_e - \kappa_0}{\kappa_0} + \frac{\rho_0 - \rho_e}{\rho_e} \right]^2 \quad (2.24)$$

où $\beta_{m'}$ est une constante ($\beta_1 = 2$ pour une plaque, $\beta_2 = \pi$ pour un cylindre et $\beta_3 = 4\pi/3$ pour une sphère), a est une mesure de la taille de la particule, et f est la fréquence de l'onde incidente. L'équation du coefficient de diffusion devient :

$$BSC = \sigma_{m'} \frac{H}{V^{m'}} \frac{(1-H)^{m+1}}{(1+[m-1]H)^{m-1}}, \quad (2.25)$$

où $V^{m'} = \beta_{m'} a^{m'}$. Il est clairement démontré que la valeur de m peut être grandement affectée par les conditions d'écoulement [78]. En effet, la présence de turbulence diminue la valeur de la dimension d'empaquetage. Bien qu'aucune étude n'ait jusqu'à maintenant abordé le problème, la présence d'agrégation érythrocytaire devrait également affecter ce paramètre.

Il est important de noter qu'aucune des approches de modélisation présentées dans cette section ne reflète adéquatement le comportement de la puissance acoustique rétrodiffusée en présence d'agrégation érythrocytaire. Il est suggéré que l'agrégation augmente la variance de la concentration locale des globules rouges [37,71]. En effet, prenons un exemple où tous les globules rouges sont regroupés en doublets. Dans ce cas, la variance $\overline{\text{var}(n)}$ devrait augmenter, parce que chaque voxel va perdre, ou gagner, deux particules plutôt qu'une seule lors d'un changement de position. En fait, l'agrégation érythrocytaire est susceptible d'affecter la valeur de σ_{bs} , de m et de V [78]. Il est important

de noter ici que la présence d'agréation peut invalider la théorie de Rayleigh présentée dans ce chapitre [37,78].

2.5 Modèles de simulation du signal ultrasonore rétrodiffusé par le sang

Routh et al. ont mis au point un modèle de simulation 1D du signal ultrasonore rétrodiffusé par les globules rouges [79]. Ce modèle a été utilisé pour étudier la puissance du signal en fonction de la fréquence et de l'hématocrite. Les globules rouges sont représentés par une rangée d'éléments (tranches), de taille finie, séparés de sections de taille variable représentant le plasma. La taille de l'échantillon a été gardée constante et différents hématocrites ont pu être simulés en variant la valeur de la distance moyenne entre les particules (tranches). Les résultats obtenus suggèrent une dépendance entre la puissance du signal et le carré de la fréquence, et une puissance maximale à 35 % d'hématocrite. Ces résultats sont en accord avec la théorie de diffusion de Rayleigh en 1D (équation 2.25, $m=1$). Cependant, les résultats de simulations démontrent un second pic de puissance situé approximativement à 90 % d'hématocrite, ce qui n'est pas en accord avec la théorie.

Une autre approche a aussi réalisée par le même groupe pour modéliser la rétrodiffusion du signal par une chaîne d'éléments espacés de façon aléatoire [80]. Par la suite, Routh et al. [81] ont modélisé la puissance rétrodiffusée par une chaîne de diffuseurs disposés selon une marche aléatoire 1D, fixe à une extrémité. Ces deux approches ont été

utilisées pour étudier la puissance rétrodiffusée en fonction de l'hématocrite et, dans les deux cas, les résultats obtenus étaient comparables à ceux obtenus dans leur première étude [79]. Selon la théorie, la puissance devrait plutôt s'atténuer à un hématocrite élevé en raison de l'interférence destructrice résultant d'un arrangement spatial plus régulier. L'augmentation de la puissance à hématocrite élevé avait été expliquée par la théorie des « trous ». Selon cette théorie, la rétrodiffusion à de faibles hématocrites est due aux globules rouges, alors qu'à des hématocrites supérieurs à 50 %, les espaces entre les globules rouges agiraient comme diffuseurs. Il a été démontré par la suite que cette augmentation de la puissance à 90 % d'hématocrite était plutôt un artefact résultant des frontières fixes de l'échantillon qui causaient la superposition des échos aux extrémités [82].

Il est connu qu'expérimentalement [77,83] la puissance rétrodiffusée par des globules rouges en suspension saline est maximale non pas à 35 % d'hématocrite, mais plutôt à environ 15 %. De plus, comme il a été mentionné précédemment, la puissance est plutôt proportionnelle à la puissance quatre de la fréquence, et non au carré de la fréquence, tel qu'obtenu avec les modèles de simulation décrits ci-dessus. Pour pallier ces difficultés, Zhang et al. ont proposé une approche de modélisation 2D [84]. L'hématocrite maximal qui a pu être modélisé avec cette approche était de 46 %. Les résultats de simulations obtenus par ce modèle prédisaient une puissance maximale à 22 % d'hématocrite plutôt qu'à 35 %. Ce résultat est plus près de la réalité que ceux obtenus par les autres méthodes, mais demeure inexact. Ce modèle a également permis de valider

l'approximation de Born ainsi que l'effet de la taille du diffuseur et de l'impédance acoustique. Aucun résultat en fonction de la fréquence acoustique n'a été présenté dans cette dernière étude. Actuellement, aucun modèle de simulation ne permet de reproduire les résultats obtenus expérimentalement en fonction de l'hématocrite et de la fréquence. Une approche de modélisation tridimensionnelle pourrait permettre de générer de meilleurs résultats. De plus, aucun modèle n'a abordé la simulation de la puissance rétrodiffusée par des agrégats de globules rouges.

2.6 Modélisation de l'agrégation de particules en suspension

Plusieurs modèles ont été conçus afin de mieux comprendre la rhéologie de particules en suspension dans un liquide ainsi que la formation d'agrégats [1,85-91]. Les phénomènes de dépôt et d'agrégation de particules interviennent dans plusieurs procédés industriels [86]. Les modèles proposés ont eu notamment pour but de déterminer le taux d'agrégation, la concentration des agrégats de taille donnée, la cinétique d'agrégation ou d'étudier l'effet de l'agrégation sur la viscosité du milieu.

Une des principales approches de modélisation est basée sur les probabilités de collisions entre les particules [92]. Le milieu est modélisé au temps initial comme une dispersion de particules identiques. Après un certain temps, ces particules forment des agrégats de diverses tailles. Le taux de collision entre des agrégats de tailles i et j est proportionnel à la concentration des agrégats de taille i et à ceux de taille j . Un autre

paramètre, l'efficacité de la collision, représente la probabilité qu'ont de s'agréger deux particules qui entrent en contact. Les collisions entre les particules résultent de trois types de mouvement : le mouvement brownien, le mouvement du fluide et la sédimentation différentielle. Le dernier mouvement représente le taux de déposition des particules, lequel varie selon la taille de ces dernières [86].

Le concept d'agrégat fractal est de plus en plus utilisé pour décrire la forme géométrique des agrégats [86-88,93]. La notion de dimension fractale (D_f) représente la relation entre la dimension caractéristique de l'agrégat (L) et sa masse :

$$\text{masse} \sim L^{D_f} . \quad (2.26)$$

Plus la dimension fractale est grande, plus l'agrégat est compact. Il est important de noter que la valeur du paramètre D_f dépend de la dimension de l'espace. La notion d'agrégat fractal fait référence à une valeur D_f inférieure à la dimension de l'espace [91]. En trois dimensions, un agrégat sphérique possède une dimension fractale égale à 3, alors qu'une structure ayant la forme d'un rouleau (particules alignées) possède une dimension fractale de 1 [86]. Il existe plusieurs façons de mesurer la dimension fractale des agrégats [88]. On utilise généralement l'équation 2.26 en prenant le rayon de giration³ comme dimension caractéristique de l'agrégat. Une autre dimension caractéristique, telle la dimension

³ Le rayon de giration est défini par l'équation suivante : $R_g = \frac{1}{2N_i} \sum_{j,k} (R_j - R_k)^2$, où R_g est le rayon de giration, N_i est le nombre de particules dans l'agrégat et R_j, R_k indiquent la position du centre de la j^{e} et k^{e} particule de l'agrégat [1].

maximale, peut également être utilisée. Le nombre de particules de l'agrégat plutôt que sa masse est aussi utilisé [90,93,94] :

$$N_i \sim (R_g/a)^{D_f}, \quad (2.27)$$

où R_g est le rayon de giration, a est la dimension caractéristique de la particule élémentaire et N_i est le nombre de particules de l'agrégat i .

Les premières approches de modélisation basées sur les probabilités de collisions [88] supposaient que la cohésion entre deux particules qui s'agrègent est permanente et que le processus est entièrement contrôlé par diffusion (DLA = *Diffusion-limited aggregation*). Les agrégats obtenus en introduisant la notion d'efficacité de collision (floculation réversible ou RLA = *Reaction-limited aggregation*) sont plus compacts que ceux obtenus avec l'approche DLA [86]. D'autres approches ont également été utilisées, comme celle de Torres et al. [95] qui ont étudié l'agrégation « particule-agrégat » et « agrégat-agrégat »⁴ en modélisant l'effet du flot.

D'autres auteurs ont obtenu des résultats très intéressants concernant la structure des agrégats à différentes concentrations de particules [1,85]. Ces auteurs ont modélisé l'effet du flot, en permettant la déformation, la rupture ou l'agrégation des agrégats avec d'autres. Ils obtiennent des structures compactes à de faibles concentrations et des agrégats de taille infinie mais moins serrés pour une concentration élevée, tel que présenté

⁴ Cette nomenclature fait référence au développement de l'agrégation par l'ajout, soit d'une seule particule, soit d'un agrégat.

à la figure 2.8. Les simulations de Doi et Chen [1] ainsi que celles de Potanin [90] sont basées sur la *free draining approximation*, selon laquelle la force hydrodynamique exercée sur une particule est proportionnelle à la vitesse relative de la particule par rapport au flot macroscopique. Mis à part la structure des agrégats, beaucoup d'auteurs ont étudié la viscosité du milieu pour différents taux de cisaillement et différents hémocrits [1,85,89,91,93,96].

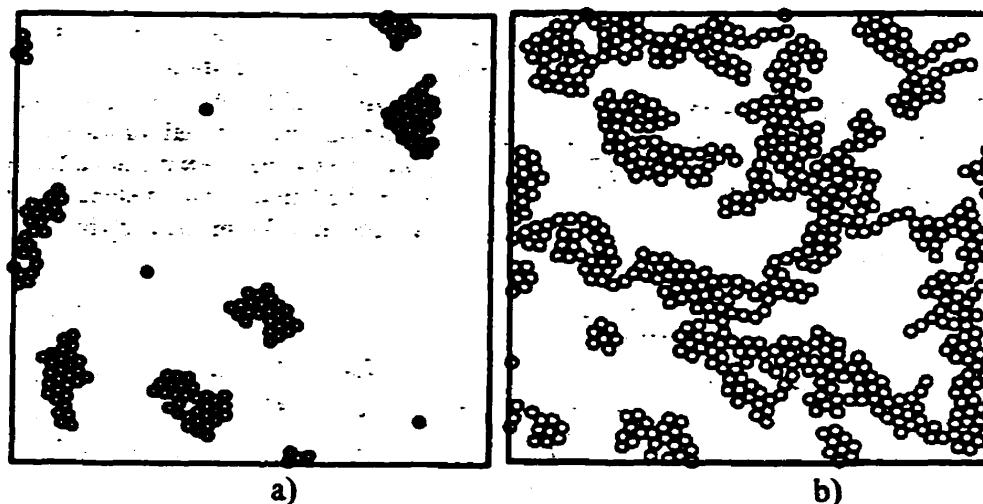


Figure 2.8 Résultats de simulations obtenus par Doi et Chen [1]. La figure a) a été obtenue à une concentration de 0.05 (agrégats compacts), alors que la figure b) a été obtenue à une concentration de 0.314 (agrégats infinis).

2.6.1 Agrégation érythrocytaire

Toutes les approches de modélisation décrites ci-dessus s'appliquent à n'importe quel type de particules en suspension. Dans cette section, nous abordons la modélisation spécifique à l'agrégation érythrocytaire. Généralement, on suppose que le taux de

sédimentation des globules rouges est négligeable dans la circulation sanguine. Ce n'est qu'à de très faibles taux de cisaillement ou pour un flot arrêté que la sédimentation des cellules sanguines devient plus importante. Murata et Secomb [97] et Chen et Huang [98] ont développé une approche de modélisation basée sur la théorie des collisions. Leur méthodologie permet également de considérer le taux de désagrégation, c'est-à-dire la formation d'un agrégat de taille i et de taille j par la brisure d'un agrégat de taille $i+j$. La résolution d'un système d'équations différentielles leur a permis d'évaluer la taille moyenne des agrégats en fonction du temps et du taux de cisaillement. De plus, Chen et Huang ont étudié l'effet de la taille et du taux de cisaillement sur la viscosité du sang [98].

Bascom et Cobbold ont proposé un modèle de simulation exploitant la notion de voxel [94]. Ils introduisent également la notion de dimension fractale. Une dimension fractale plus faible, qui représente un agrégat moins compact, augmente les probabilités de collision entre les agrégats [94]. Le mouvement brownien est négligé dans cette simulation puisqu'il est très faible par rapport à la contribution du taux de cisaillement. La notion de taille maximale est également introduite. Ce paramètre est fonction de la force d'adhésion entre deux globules rouges et du taux de cisaillement. Dans ce modèle de simulation, la formation des agrégats est basée sur la probabilité de collisions, comme dans l'approche de Smoluchowski [92], mais la formation des agrégats est simulée voxel par voxel. Ce type de simulation permet de modéliser un flot parabolique en faisant varier le taux de cisaillement en fonction de la position axiale du voxel. Toutefois, le taux de cisaillement est gardé constant à l'intérieur de chaque voxel. Cette étude a permis de

simuler la cinétique d'agrégation, la taille moyenne des agrégats pour différents taux de cisaillement et la distribution radiale de la taille moyenne des agrégats pour un écoulement laminaire [94].

Chapitre III :Modélisation du signal ultrasonore rétrodiffusé par les globules rouges en absence d'agrégation

3.1 Présentation de l'article

L'article présenté dans ce chapitre a été soumis à la revue *Biophysical Journal* et accepté pour publication en mars 1999. Cet article introduit une nouvelle approche de modélisation du signal ultrasonore rétrodiffusé par le sang. Il s'agit d'une approche système qui tient compte des caractéristiques du transducteur ultrasonore et des diffuseurs. Les résultats présentés dans cet article ont permis de valider cette approche de modélisation en comparant les résultats de simulations à des résultats expérimentaux et théoriques. Toutes les simulations présentées dans ce chapitre représentent le comportement de globules rouges non agrégés. La puissance ultrasonore rétrodiffusée est étudiée en fonction de l'hématocrite, du volume des diffuseurs et de la fréquence du signal ultrasonore. Cette étude montre que ce modèle de simulation permet de prédire le comportement des ultrasons, à la fois pour la rétrodiffusion Rayleigh et non-Rayleigh.

Cet article introduit également un nouveau modèle théorique qui permet de prédire les propriétés de la fonction caractéristique décrivant l'arrangement spatial des diffuseurs. Le modèle permet de mieux comprendre les variations de cette fonction avec la fréquence. Ces variations en fréquence ne pouvaient être étudiées avec la théorie du facteur

d'empaquetage, généralement utilisée pour caractériser l'organisation spatiale des globules rouges. Le facteur d'empaquetage est un paramètre invariant en fonction de la fréquence qui résulte d'une approximation valide à basse fréquence seulement.

**A SYSTEM-BASED APPROACH TO MODEL THE ULTRASOUND SIGNAL
BACKSCATTERED BY RED BLOOD CELLS.**

ISABELLE FONTAINE¹, MICHEL BERTRAND^{2,3}, GUY CLOUTIER^{1,4}.

¹Laboratory of Biomedical Engineering, Institut de Recherches Cliniques de Montréal,
Montréal, Québec, Canada.

²Institute of Biomedical Engineering, Department of Electrical Engineering, École
Polytechnique de Montréal, Montréal, Québec, Canada.

³Institut de Cardiologie de Montréal, Montréal, Québec, Canada.

⁴Institute of Biomedical Engineering, Departments of Physiology and Radiology,
Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada.

Correspondence should be addressed to Dr. Cloutier at the Laboratory of Biomedical Engineering, Institut de Recherches Cliniques de Montréal, 110 avenue des Pins Ouest, Montréal, Québec, Canada, H2W 1R7, Tel : 514-987-5745, Fax : 514-987-5705, email : cloutig@ircm.qc.ca

Running title : Modeling of blood backscattering.

ABSTRACT

A system-based model is proposed to describe and simulate the ultrasound signal backscattered by red blood cells (RBCs). The model is that of a space-invariant linear system which takes into consideration important biological tissue stochastic scattering properties as well as the characteristics of the ultrasound system. The formation of the ultrasound signal is described by a convolution integral involving a transducer transfer function, a scatterer prototype function, and a function representing the spatial arrangement of the scatterers. The RBCs are modeled as non-aggregating spherical scatterers and the spatial distribution of the RBCs is determined using the Percus-Yevick packing factor. Computer simulations of the model are used to study the power backscattered by RBCs as a function of the hematocrit, the volume of the scatterers, and the frequency of the incident wave (2 to 500 MHz). Good agreement is obtained between the simulations, theoretical and experimental data for both Rayleigh and non-Rayleigh scattering conditions. In addition to these results, the renewal process theory is proposed to model the spatial arrangement of the scatterers. The study demonstrates that the system-based model is capable of accurately predicting important characteristics of the ultrasound signal backscattered by blood. The model is simple, flexible and it appears to be superior to previous one- and two-dimensional simulation studies.

Keywords : echography, mathematical modeling, acoustic backscattering, biorheology, packing factor, computer simulations.

3.2 Introduction

Although ultrasonography is a well-established non-invasive technique for the diagnosis of circulatory diseases, it still has a high potential for new developments, in particular since the information contained in the signal backscattered by red blood cells (RBCs) remains largely unexploited. Due to the very dense suspension of scatterers in normal blood [71], the characteristics of the ultrasound signal backscattered by RBCs are determined by complex wave interaction patterns. Several studies were conducted to develop theoretical models that could help in understanding the nature of the backscattered ultrasonic signal [37,66,69,71,76,78]. The backscattered power, one of the parameters that can be extracted from the signal, was shown to be a function of the hematocrit, the size of the scatterers, and the frequency of the incident wave. These models also demonstrated the important role of the spatial arrangement of the scatterers in determining the ultrasonic backscattered power. In spite of the progress made in this field of research, there are still several aspects that need to be clarified, such as the behavior of the backscattered power at high frequencies (> 40 MHz) or the effect of the spatial arrangement of the scatterers.

To better understand the scattering process by blood, simulation models were also developed. In Routh et al. [79], the RBCs were modeled by a set of identical, parallel slabs, randomly positioned. Slab thickness was kept constant, but the average distance between slabs was adjusted so as to model different hematocrits. The backscattered power as a function of the frequency and the hematocrit was studied. The results for this

one-dimensional (1D) model suggested a square law dependence between the backscattered power and the frequency, and a maximum backscattered power at approximately 35 % hematocrit. These results were in agreement with the 1D Rayleigh scattering theory, except for its predicting of an artifactual second peak near 90 % hematocrit.

Following this study, another approach was used to model the reflection of ultrasound by a chain of randomly spaced elements, fixed at both ends [80]. Routh et al. [81] also studied the reflection by a chain of scatterers arranged in the steps of a 1D random walk, fixed at one end. In both studies, the power as a function of the hematocrit was evaluated and the results were comparable to those obtained in their previous study [79]. Mo et al. [82] later studied the relationship between the backscattered power and the hematocrit by adapting the model of Routh et al. [79]. The simulation model was modified to allow random boundary conditions. The backscattered power increased at low hematocrits, peaked around 35 % hematocrit, and decreased at higher hematocrits. The artifactual second peak at 90 % hematocrit was not observed with this model, and this was in agreement with the experimental results presented in the study.

However, it is known that the backscattered power from non-aggregating RBCs does not peak at 35 % hematocrit and does not follow a second power frequency dependence. Instead, experimental results showed a peak of the backscattered power around 15 % hematocrit [75,83] and a fourth power frequency dependence, when

Rayleigh scattering conditions are satisfied [99,100]. To overcome these limitations, Zhang et al. [84] extended the 1D approach to a two-dimensional (2D) model. The highest hematocrit that could be modeled for this 2D simulation was 46 %. The backscattered power as a function of the hematocrit peaked at 35 % hematocrit in 1D and at 22 % hematocrit in 2D. The validity of the Born approximation as well as the influence of the variation of the scatterer size and acoustical impedance were also studied. No results were presented on the frequency dependence of the backscattered power. Currently, neither 1D nor 2D simulation models allow to reproduce experimental results obtained as a function of the hematocrit and frequency. In [84], it is concluded that a 3D simulation model should provide better results.

In the present study, a system-based approach is proposed to model the backscattering of ultrasound by non-aggregating RBCs. It is based on an earlier model developed by Bamber and Dickinson for ultrasound image formation of living tissues [101], and later expanded by Meunier and Bertrand to study tissue dynamics [102]. This system-based model is adapted here to simulate the ultrasonic signal backscattered by blood. In this system-based model, the characteristics of the RBCs are defined in 3D, what should alleviate some limitations of the simulation models described previously. Furthermore, as it will be shown later, the model explicitly considers the spatial arrangement of the scatterers, an important parameter affecting the backscattered signal. The choice of this model was governed by its flexibility in defining the transducer and

tissue characteristics. The possibility of adapting the model to study moving RBCs was another motivation [102].

The first part of this manuscript describes the main properties of the ultrasonic signal backscattered by blood and a summary of the different theoretical modeling approaches proposed in the literature. The system-based model is detailed in the second part of the manuscript. The model is used to study the effect of the spatial arrangement of the scatterers on the backscattered signal and the hypothesis stating that the power of the backscattered signal is proportional to the variance of the local RBC concentration. More specifically, this simulation model was used to study the backscattered power as a function of the hematocrit, the volume of the scatterers, and the incident wave frequency. The results and discussion are presented in the last sections. In the last part of the discussion, a new approach to model the spatial arrangement of the scatterers is proposed. This approach is based on the renewal point process theory.

3.3 Theoretical background

3.3.1 Scattering from one particle

An important parameter characterizing the ultrasonic signal backscattered by a single scatterer is the differential cross-section (σ), which is the power scattered per solid angle per unit incident intensity [37]. Because RBCs are much smaller than the acoustical wavelength (for the range of frequencies usually used in medicine, 2-30 MHz), ultrasound scattering by non-aggregating RBCs follows the Rayleigh scattering theory [40]. This

theory implies that the incident wave is scattered in all directions and that the cross-section is proportional to the fourth power of the incident wave frequency and to the square of the scatterer volume, a behavior that does not depend on the geometry of the scatterer [40,103]. For weak scatterers, i.e. with density and compressibility that only differ a little from the surrounding medium, and for arbitrary shape, the differential cross-section at an angle θ is given by [36,37] :

$$\sigma(\theta) = \frac{k^4 V_s^2}{16\pi^2} \left| \left(1 - \frac{\kappa_e}{\kappa_0} \right) - \left(1 - \frac{\rho_0}{\rho_e} \right) \cos(\theta) \right|^2, \quad (3.1)$$

where k is the wavenumber, V_s is the volume of the scatterer, ρ_0 and ρ_e are the densities (g/cm³) of the surrounding medium and of the scatterer, respectively, and κ_0 and κ_e are their respective compressibilities (cm²/dyne). The wavenumber is defined as $k = 2\pi / \lambda = 2\pi f / c$, where λ is the wavelength, f is the frequency of the propagating wave, and c is the speed of sound in the medium that is equal to $(\kappa_0 \rho_0)^{-1/2}$ cm/s [36].

It is generally assumed that Rayleigh scattering occurs when $ka < \pi/10$, where a is the radius of the scatterer [37]. Beyond that limit, the behavior of the backscattered power by a single particle becomes dependent on the scatterer's geometry. For a scatterer radius much larger than the wavelength, exact solutions of the backscattered power exist for specific geometries such as a sphere [103,104]. The characteristics of the power backscattered by a scatterer of arbitrary density and compressibility, whose radius is in the same range as the wavelength, still need to be studied [105]. The better understanding of

ultrasound backscattering by blood in the non-Rayleigh region is of relevance for ultrasonic imaging devices operating at high frequencies and currently being developed to study, for example, the microcirculation [106,107,107,108].

3.3.2 Scattering intensity from a random distribution of small particles

For a low volume concentration (hematocrit) of randomly positioned scatterers, the total backscattered power approximates the sum of each scatterer's echo and is therefore proportional to the number of scatterers. However, for a dense suspension of scatterers, uncorrelated scatterer positions cannot be assumed anymore, even under non-aggregating conditions. Because of its finite size, a particle will prevent others from occupying any position within a certain distance, and thus significant positioning correlation can exist. In these conditions, the power of the backscattered signal is a function of the scatterer spatial arrangement and is not simply proportional to the number of scatterers.

The backscattering coefficient (BSC) is, by definition, the average backscattered power per steradian from a unit volume of blood, insonated by a plane wave of unit intensity [37]. In Mo and Cobbold [71], the BSC was given by :

$$BSC = \sigma_{bs} (H/V)W, \quad (3.2)$$

where σ_{bs} is the differential cross-section defined in Eq. 3.1 for $\theta = 180^\circ$, H is the hematocrit, V is the average volume of the scatterers, and W is the packing factor. The

packing factor is a measure of the orderliness in the spatial arrangement of the particles. It was derived from the following statistical mechanics structure factor for symmetrical pair-distributed functions [73,76] :

$$W(k, (\hat{r}_i - \hat{r}_o)) = 1 + \rho \int [g(R_p) - 1] e^{jk(\hat{r}_i - \hat{r}_o) \cdot R_p} dR, \quad (3.3)$$

where k is the wavenumber, \hat{r}_i and \hat{r}_o are unit vectors respectively in the direction of the incident wave and in the direction of observation, ρ is the density of particles, $[g(R_p) - 1]$ is the total correlation function with $g(R_p)$ being the radial distribution function, R_p is the separation of pairs, j is $\sqrt{-1}$, and $\int dR$ is the corresponding volume integral (i.e. $\iiint dx dy dz$). The radial distribution function, $g(R_p)$, represents the probability to find two particles separated by a distance R_p in the volume.

The packing factor is the low-frequency limit of this structure factor (i.e. $k \rightarrow 0$) and is thus given by [73,76] :

$$W = 1 + \rho \int [g(R_p) - 1] dR. \quad (3.4)$$

The packing factor can also be expressed as a function of the variance of the local scatterer concentration [76], i.e.

$$W = (1/\bar{n}) \overline{\text{var}(n)}, \quad (3.5)$$

where \bar{n} is the average number of scatterers within all elemental blood volumes (voxels^{*}), and $\overline{\text{var}(n)}$ is the variance in the mean number of scatterers within each elemental voxel averaged over space and time. The Percus-Yevick approximation model describing the pair-correlation for identical, randomly positioned spherical particles can be used to express W as a function of the hematocrit [73] :

$$W = \frac{(1-H)^4}{(1+2H)^2}. \quad (3.6)$$

This factor approaches 1 at a very low hematocrit because the positions of RBCs are then almost perfectly uncorrelated. It decreases as the hematocrit increases, until it reaches 0 at 100 % hematocrit.

The average number of scatterers per voxel is $\bar{n} = H \cdot \Omega_e / V$, where Ω_e represents the voxel size. Hence using Eqs. 3.5 and 3.2, the backscattering coefficient can also be expressed as :

$$BSC = \sigma_{bs} \overline{\text{var}(n)} / \Omega_e. \quad (3.7)$$

This last equation shows that the backscattered power should be proportional to the variance of the local scatterer concentration. Interestingly, Eq. 3.7 indicates that a null variance situation, i.e. where the number of scatterers within each voxel is constant, should lead to a backscattered power of zero, independently of the hematocrit. This

* The thickness of the volume parallel to the propagation plane wave is $< \lambda/10$.

phenomenon is called crystallographic scattering and it can be explained by a perfect destructive interference pattern [37].

Several studies compared the theoretical BSC as a function of the hematocrit (Eq. 3.2) with experimental observations [36,74,75,77]. With the packing factor given by Eq. 3.6, it was found that the experimental and theoretical curves did not match perfectly because the packing of RBCs certainly differs from that of rigid spheres. To overcome this problem, a new packing factor was introduced to take into consideration the effect of the shape of the scatterers, the nature of the flow, and the polydispersity in size of the scatterers. The equation describing the new packing factor is given below [74] :

$$W = \frac{(1-H)^2}{[1+(d_1-1)H]^2} \left\{ (1-H)^2 + (1-H)H \frac{4d_1 d_2}{1+5d_2} + \frac{H^2 d_1^2 d_2}{1+4d_2} \right\}, \quad (3.8)$$

where H is the hematocrit, d_1 considers the shape and correlation among scatterers, and d_2 represents the variance in the particle size. For a suspension of identical rigid spheres, the parameters d_1 and d_2 are respectively 3 and 0, and Eq. 3.8 becomes equivalent to Eq. 3.6.

3.4 Methods

3.4.1 Simulation model

The system-based model uses the Born approximation, which implies that the scattered echoes are weak compared to the incident signal. It is then possible to assume that the impulse response of the system is space-invariant within a small region [102]. The Born approximation also implies that it is possible to use the principle of superposition to

represent the wave scattered by a collection of particles by adding their respective contribution. The radio-frequency (RF) signal received by the ultrasound transducer translated in the (x, z) plane can be modeled as :

$$RF_{3d}(x, y, z) = \frac{\partial^2}{\partial y^2} T_{3d}(x, y, z) \otimes Z_{3d}(x, y, z) \quad (3.9)$$

where $T_{3d}(x, y, z)$ represents the system three-dimensional (3D) point spread function (PSF), and $Z_{3d}(x, y, z)$ describes the acoustical impedance of the scatterers. In Eq. 3.9, x and z are respectively along the lateral and elevation directions and y is in the direction of propagation of the ultrasonic wave. The complete mathematical development leading to this equation can be found in [102].

The RF signal required for one-dimensional analysis corresponds to one line of the whole 3D RF signal and it can be obtained by evaluating Eq. 3.9 at $z = 0$ and $x = 0$. More specifically,

$$RF(y) = RF_{3d}(0, y, 0) = \frac{\partial^2}{\partial y^2} \iiint Z_{3d}(\mu, \nu, \omega) T_{3d}(-\mu, y - \nu, -\omega) d\mu d\nu d\omega. \quad (3.10)$$

Assuming a separable PSF, i.e. $T_{3d}(x, y, z) = T_x(x) T_y(y) T_z(z)$, $RF(y)$ becomes :

$$RF(y) = \frac{\partial^2}{\partial y^2} T_y(y) \otimes Z(y), \quad (3.11)$$

where $Z(y)$ is the projection of the 3D acoustical impedance function (Z_{3d}), weighted by the PSF over the x - z plane, i.e. :

$$Z(y) = \iint Z_{3d}(x, y, z) T_x(-x) T_z(-z) dx dz. \quad (3.12)$$

The impedance function Z_{3d} can be made to represent a homogeneous medium of mean impedance Z_0 that embeds the scatterers with acoustical impedance $Z_0 + \Delta Z$ [102]. This mean impedance Z_0 can be ignored because of the second derivative operator of the model. Furthermore, the impedance function can be simplified by assuming that all scatterers are identical in shape and echogenicity. It is then possible to represent the RBCs by a single scatterer prototype $C_{3d}(x,y,z)$ which is repeated at each cell position (x_n, y_n, z_n) . The 3D impedance function can then be written as :

$$Z_{3d}(x,y,z) = \sum_{n=1}^M Z_n(x,y,z) = \sum_{n=1}^M C_{3d}(x-x_n, y-y_n, z-z_n), \quad (3.13)$$

where M is the number of scatterers. Eq. 3.13 is equivalent to :

$$\begin{aligned} Z_{3d}(x,y,z) &= C_{3d}(x,y,z) \otimes \sum_{n=1}^M \delta(x-x_n, y-y_n, z-z_n) \\ &= C_{3d}(x,y,z) \otimes N(x,y,z), \end{aligned} \quad (3.14)$$

where $N(x,y,z)$ is called the microscopic density distribution. It can be shown that the Fourier transform of the microscopic density distribution is proportional to the structure factor described before in Eq. 3.3. A system-based interpretation of the structure factor is given in Appendix A for the special case of ultrasound backscattering.

Using previous definitions and assuming that the PSF is constant over the dimension of a scatterer in the x - z plane (i.e. the scatterers are dirac pulses as far as the

PSF is concerned), the impedance function defined in Eq. 3.12 can be written in terms of a convolution :

$$Z(y) = C(y) \otimes N(y), \quad (3.15)$$

where

$$C(y) = \iint C_{3d}(x, y, z) dx dz, \quad (3.16)$$

and $N(y)$ is defined by :

$$N(y) = \sum_{n=1}^M T_x(-x_n) T_z(-z_n) \delta(y - y_n). \quad (3.17)$$

Consequently, from Eqs. 3.11 and 3.15, the RF signal received by the transducer can be written as :

$$RF(y) = \frac{\partial^2}{\partial y^2} T_y(y) \otimes C(y) \otimes N(y). \quad (3.18)$$

The function $N(y)$ conveys information about the spatial arrangement of the scatterers and is, by definition, non-zero at every scatterer location. It is a projection on the y axis of each scatterer's echogenicity weighted by the magnitude of the PSF at the scatterer's position. A simpler interpretation of $N(y)$ is when $T_x(x)$ and $T_z(z)$ are constant over the width and thickness of the sample volume. In this case, $N(y)dy$ represents the number of scatterers contained in the corresponding slice ydy of the sample volume. In summary, the ultrasonic signal backscattered by blood can be computed by the convolution of the transducer transfer function (T_y) with the scatterer prototype (C) and the function N that represents the density distribution of the scatterers.

3.4.2 Implementation for computer simulations

In order to compute the ultrasonic signal backscattered by RBCs, the transducer function, the scatterer prototype and the spatial distribution of the scatterers need to be defined.

3.4.2.1 Definition of the PSF (T)

As used by Meunier and Bertrand [102], the PSF representing the system response is a 3D Gaussian envelope modulated by a cosine function :

$$T_{3d}(x, y, z) = \exp \left[\frac{-1}{2} \left(\frac{x^2}{\psi_x^2} + \frac{y^2}{\psi_y^2} + \frac{z^2}{\psi_z^2} \right) \right] \cos \left(\frac{4\pi f y}{c} \right). \quad (3.19)$$

In the above equation, ψ_x , ψ_y , and ψ_z are the standard deviations of the 3D Gaussian function representing the beamwidth, the transmitted pulse length, and the beam thickness, respectively. The ratio $2f/c$, in Eq. 3.19, represents the transducer spatial frequency, where f is the ultrasonic frequency and c is the speed of sound. In this paper, the PSF is modeled with $\psi_x = 0.43$ mm, $\psi_y = 0.21$ mm and $\psi_z = 0.85$ mm. It is easy to show that the hypothesis of separability used above is valid for this PSF definition. The function $T_y(y)$ used for the 1D analysis corresponds to $T_{3d}(0, y, 0)$.

3.4.2.2 Scatterer prototype (C)

In our simulations, the scatterer prototype was approximated by a sphere. The function $C(y)$, which is the projection of the scatterer on the y axis can be written in this case as :

$$C(y) = \pi (a^2 - y^2), \quad (3.20)$$

where the parameter a corresponds to the radius of the sphere. Human RBCs were approximated by spherical scatterers having a volume of $87 \mu\text{m}^3$ [37], which corresponds to a radius of $2.75 \mu\text{m}$ (diameter of $5.5 \mu\text{m}$). For simulations performed to study the effect of the scatterer volume on the backscattered power, the radius a was changed accordingly.

Simulations were also performed using the scatterer geometry defined previously by Meunier and Bertrand [102]. In that study, scatterers were modeled as 3D Gaussian geometric functions. In the present study, this scatterer geometry was used to assess the effect of the shape of the scatterer on the backscattered power as a function of the frequency. The backscattered power is known to be independent of the shape of the scatterer for Rayleigh scattering, but this property may not be valid for non-Rayleigh scatterers. In 1D, the Gaussian scatterer prototype can be expressed by :

$$C(y) = 2\pi \sqrt{\sigma_x^2 \cdot \sigma_z^2} \exp\left(\frac{-1}{2} \cdot \frac{y^2}{\sigma_y^2}\right), \quad (3.21)$$

where σ_x , σ_y , and σ_z are the standard deviations corresponding to the scatterer size in the x , y and z planes. The standard deviations of the scatterer prototype were set to the radius of the sphere defined in Eq. 3.20 ($\sigma_x = \sigma_y = \sigma_z = 2.75 \mu\text{m}$).

3.4.2.3 Spatial distribution (N)

One original aspect of this simulation model is the possibility to incorporate the effect of the 3D spatial distribution of the scatterers on the BSC. Recall that the function $N(y)$ can be interpreted as the number of scatterers contained in each slice y_n of thickness dy in the sample volume. If the number of scatterers in a slice of thickness dy is large, then for randomly positioned scatterers, the central limit theorem predicts that $N(y)$ is the outcome of a normal stochastic process [109]. Thus the first order statistics of $N(y)$ requires specifying its mean and variance which, in our case, are given by $\bar{n} = H \cdot \Omega_e / V$ and $\overline{\text{var}(n)} = \bar{n} W$, respectively. The two different definitions of the packing factor given by Eqs. 3.6 and 3.8 were used in the definition of the function N .

3.4.2.4 RF signal

As mentioned before, the ultrasound signal is computed by the convolution of $\frac{\partial^2}{\partial y^2} T(y)$, $C(y)$ and $N(y)$. The convolution of these functions in the time domain is equivalent to a simple product of their Fourier transforms in the spectral domain. The spectra of these functions, as defined previously, are presented in Fig. 3.1. The spectrum

of the second derivative of the PSF is shown in Fig. 3.1a, and the spectra of the two different scatterer geometries, i.e. the sphere and the Gaussian, are shown in Fig. 3.1b. The function representing the spectrum of the spatial arrangement of the scatterers (N) is illustrated in Fig. 3.1c. The spectrum is that of a white noise whose expected power level is proportional to the variance of the number of scatterers within each elemental voxel ($\overline{\text{var}(n)} = \Omega_e (H/V) W$), when averaged over several realizations of the same statistical process. The theoretical power spectrum of the function $N(y)$ is constant over all frequencies, for the packing factor definitions given by Eq. 3.6 or 3.8. As shown later in the Discussion, the microscopic density distribution may be more accurately modeled as a function of the frequency by using the point process theory.

As shown previously in Eq. 3.2, theoretical models suggest that the backscattered power is equal to $\sigma_{br} (H/V) W$. The backscattering cross-section σ_{br} is considered by the second derivative of the transducer function $\frac{\partial^2}{\partial y^2} T(y)$ operating on the cell prototype function (C). The spatial distribution of the scatterers (N) reflects the acoustic interferences associated to the presence of many scatterers, and leads to the coefficient $(H/V) W$ of the theoretical model.

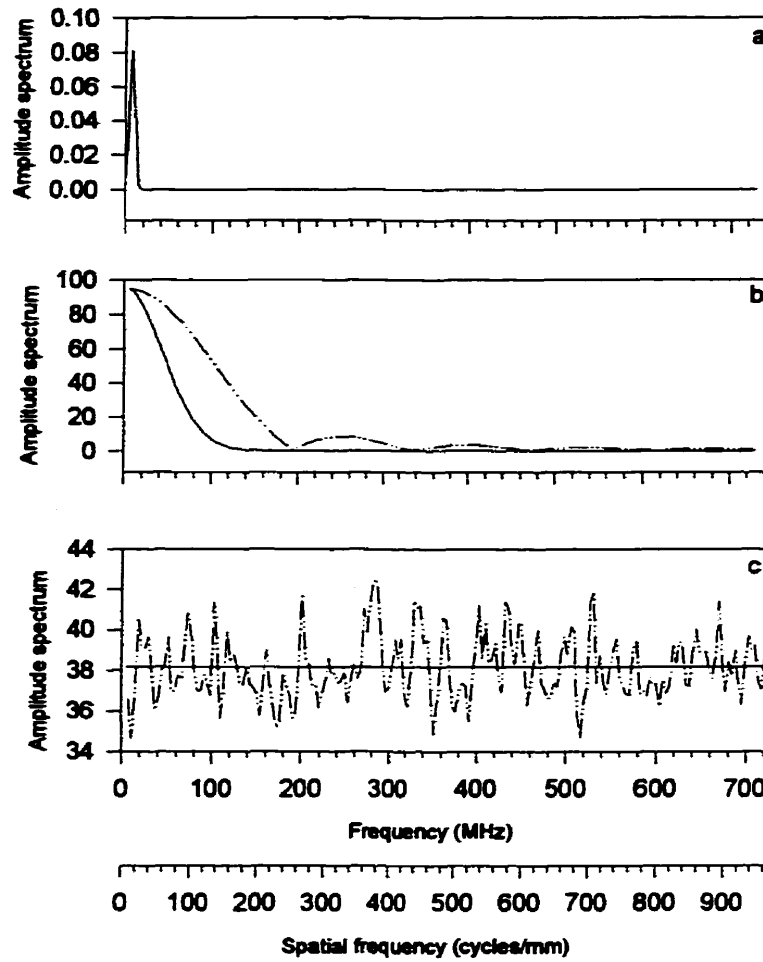


Fig. 3.1 : (a) Amplitude spectrum of the second derivative of the PSF $(\frac{\partial^2}{\partial y^2} T(y))$.

$T_y(y)$ is computed from Eq. 3.19, with the transducer frequency $f = 7.5$ MHz.
 (b) Amplitude spectrum of the scatterer prototype $C(y)$ for $a = 2.75$ μm . The dotted-dashed line represents the sphere prototype (Eq. 3.20) and the full line represents the Gaussian prototype (Eq. 3.21). The maximum value of the first function was normalized with respect to that of the second one.
 (c) Amplitude spectrum of the distribution $N(y)$ at 40 % hematocrit, computed using the packing factor. The dashed-dotted line represents the simulation results averaged over 10 simulations. The full line represents the theoretical spectrum, whose amplitude is proportional to the variance in the mean number of cells. The spatial frequency in cycles / mm is also indicated on the x axis.

3.4.3 Comparison of the simulations with theory and experimental results

The simulations were compared to the theoretical BSC given by Eqs. 3.1 and 3.2, and to experimental results obtained by Shung and collaborators [77,100,110]. The surrounding medium considered in this work was an isotonic saline solution because RBCs washed and suspended in saline do not form aggregates. The following values were used to compute the theoretical backscattering cross-section defined by Eq. 3.1 ($\theta = 180^\circ$). For human red cells : $\kappa_e = 34.1 \times 10^{-12} \text{ cm}^2/\text{dyne}$ and $\rho_e = 1.092 \text{ g/cm}^3$, and for the isotonic saline solution : $\kappa_0 = 44.3 \times 10^{-12} \text{ cm}^2/\text{dyne}$ and $\rho_0 = 1.005 \text{ g/cm}^3$.

The size of the sample volume in the direction of propagation y was 2.048 mm and the resolution within the 3D volume was 0.5 μm , corresponding to a sampling frequency of 1.5 GHz[#]. This resolution was chosen to prevent significant aliasing for the RBC prototype (C) and the PSF (T_y). The voxel size used for projecting the 3D volume into 1D was determined in the x - z plane by the dimensions of the PSF. The width and thickness of the PSF were estimated by twice the FWHM (Full Width Half Maximum), which is approximately 2.35 multiplied by the standard deviation (ψ) [102]. Using the standard deviations defined previously, the width of the voxel thus corresponded to 2 mm and the thickness to 4 mm. In the simulations, 4096 voxels were used ($2048 \mu\text{m} / 0.5 \mu\text{m}$) and the dimension of the voxel (Ω_v) was $4 \times 10^{-3} \text{ mm}^3$ ($2 \text{ mm} \times 4 \text{ mm} \times 0.5 \mu\text{m}$). All simulations were performed with Matlab 4.2 (The MathWorks inc., Natick, MA). The backscattered

[#] The sampling frequency is obtained by dividing $c / 2$ by the spatial resolution of 0.5 μm .

power of the simulated signal $RF(y)$ was obtained by computing the mean value of the square of the amplitude of this signal. All simulations presented in the following section were computed 100 times for statistical averaging. All results were expressed in $\text{cm}^{-1}\text{steradian}^{-1}$ and were normalized with respect to the theoretical values obtained from Eq. 3.2. The normalization constant was computed by doing a linear regression of the backscattered powers over the range of hematocrits, frequencies and volumes considered (see Figs. 3.2 to 3.7).

3.5 Results

A spherical scatterer prototype $C(y)$ was used in all simulations, except when specified. Fig. 3.2 shows the relationship between the BSC and the hematocrit for human RBCs at 7.5 MHz. The simulation results (circles) are presented along with the theoretical BSC curve (full line) obtained from Eq. 3.2, and experimental results obtained from a stationary erythrocyte suspension (triangles) [77]. The packing factor used for the theoretical curve and the simulations was evaluated according to Eq. 3.6. As seen on this figure, there is a good agreement between the simulation and theoretical results. But, as also shown in [36,77] for the theoretical data, both of these results do not perfectly match the experimental data. The largest discrepancies are observed around the peak of the BSC curve and at high hematocrit values. The maximum power of the simulated and theoretical curves is observed near 13 % hematocrit while the peak of the experimental data occurs at 16 % hematocrit.

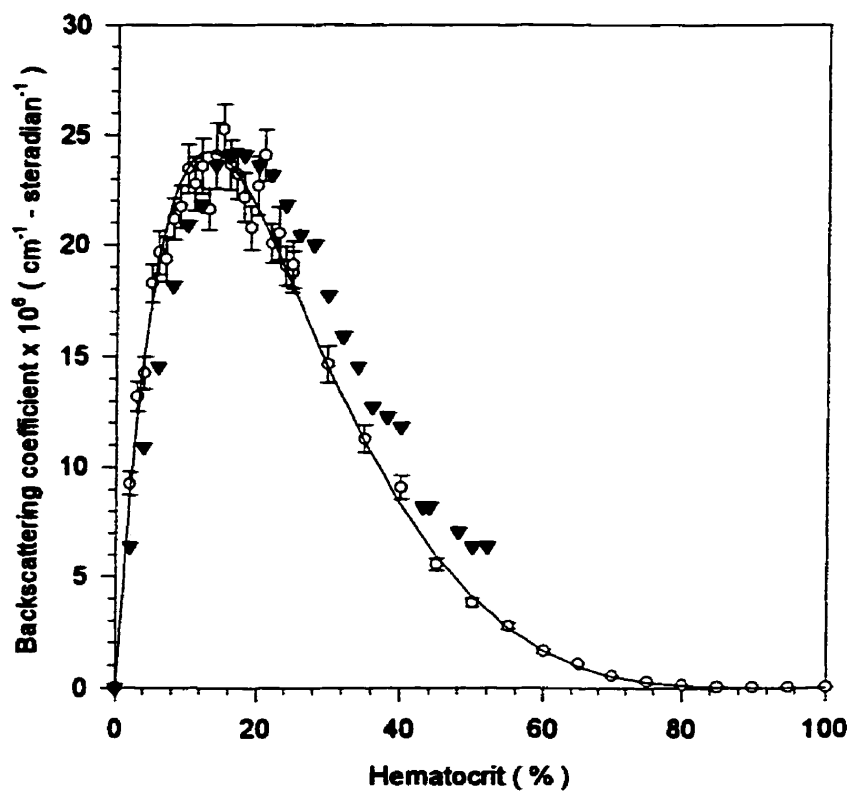


Fig. 3.2 : Backscattering coefficient as a function of the hematocrit at 7.5 MHz. Circles represent simulation results which are expressed in terms of mean \pm one standard error ($n = 100$ simulations). The full line represents the theoretical curve, computed from Eqs. 3.1 and 3.2. The packing factor of Eq. 3.6 was used for the simulations and theoretical results. Experimental results reproduced from [77] are represented by triangles.

As mentioned previously, the packing factor defined by Eq. 3.6 was derived for identical spheres. Eq. 3.8 was proposed to better reproduce experimental results obtained for RBCs. Simulations were performed using this definition of the packing factor, with $d_1 = 1.723$ and $d_2 = 0$. The results obtained for these simulations are presented in Fig. 3.3. The maximum backscattering occurs at 16 % hematocrit for all types of data and a better agreement between the theoretical, simulation and experimental results is observed at high hematocrits. It is important to note that these values of d_1 and d_2 are specific for these scatterer and static flow characteristics. These values would be different under laminar or turbulent flow conditions and in the presence of RBC aggregation, because these conditions affect the spatial arrangement of the scatterers.

All other simulations presented in the results section were done with the packing factor expressed by Eq. 3.6. These simulations were performed to study the properties of the backscattered signal in relation with the volume of the scatterers and the frequency. Fig. 3.4 shows the BSC as a function of the frequency of the propagating wave. The full line represents the fourth power dependence predicted by the theory (Eqs. 3.1, 3.2 and 3.6). The triangles correspond to experimental measurements obtained by Yuan and Shung [100] at a hematocrit of 44 % using bovine whole blood, which is known to form very few aggregates [111]. The circles and the diamonds correspond to the simulation results. The circles represent simulations performed with a spherical scatterer prototype while the diamonds represent those performed with the Gaussian scatterer prototype. These simulations were done at 40 % hematocrit for frequencies ranging from 2 MHz to

500 MHz, the latter being well beyond frequencies used for cardiovascular applications. Both curves are in good agreement with the theoretical and experimental data at low frequencies. But it can be seen on Fig. 3.4 that the behavior of the two simulated BSC curves differs at high ka values. For the Gaussian scatterers, the backscattered power decreases in the non-Rayleigh region, while for the spherical scatterers, the backscattered power rather oscillates around a constant value. Neither of the two curves follows the theoretical prediction for Rayleigh scattering at high frequencies (above approximately 40 MHz).

The backscattered power as a function of the volume of the scatterers was also studied for a range of volume well beyond that of normal RBCs. Figs. 3.5 and 3.6 show the results obtained for scatterer volumes ranging between $4.2 \mu\text{m}^3$ and $220 \mu\text{m}^3$, at a fixed scatterer number density ($\bar{n}/\Omega_e = H/V = \text{a constant}$). The results of Fig. 3.5 were obtained for a cell concentration of $6 \times 10^5 \text{ cells/mm}^3$, while Fig. 3.6 corresponds to a cell concentration of $40 \times 10^5 \text{ cells/mm}^3$. The circles correspond to the simulations, and the triangles (Fig. 3.5) correspond to experimental results obtained by Shung et al. for porcine, bovine and lamb RBCs [110]. The full line represents the theoretical volume square relationship multiplied by the packing factor (V^2W). This relationship is obtained from Eq. 3.2 ($BSC = \sigma_{br} (H/V)W$, where the ratio H/V is a constant for a fixed number density of RBCs, and σ_{br} is proportional to V^2). The hematocrit scale corresponding to the simulation conditions is also indicated on the x axis. In both figures,

a good agreement was obtained between the theoretical curves and the simulation results.

In Fig. 3.5, the results also agreed well with experimental data.

Finally, a last series of simulations was done to better determine the relationship between the backscattered power and the size of the scatterers at a constant hematocrit (volume concentration) of 40 %, which implies a constant value of the packing factor. The simulation results are presented in Fig. 3.7. The full line obtained from Eqs. 3.1 and 3.2 shows a linear dependence between the backscattering coefficient and the volume of the scatterers ($BSC = \sigma_{br} (H/V) W$, where H and W are constant, and σ_{br} is proportional to V^2). The simulation results are in good agreement with the theory for the range of volumes considered. The cell concentration corresponding to the range of volumes is also given on the x axis.

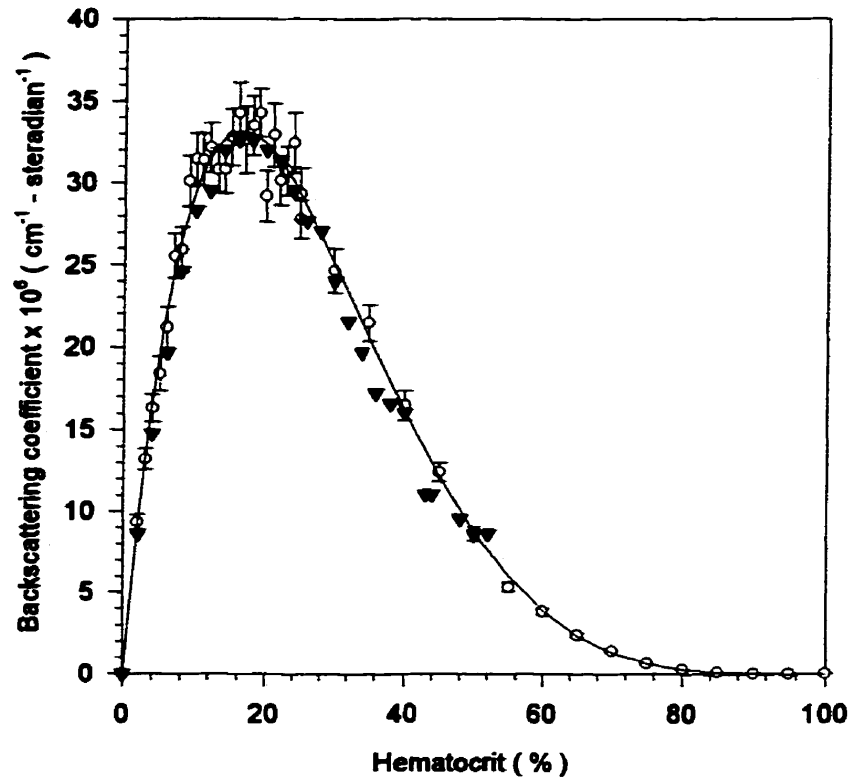


Fig. 3.3 : Backscattering coefficient as a function of the hematocrit at 7.5 MHz. Circles represent simulation results which are expressed in terms of mean \pm one standard error ($n = 100$ simulations). The full line represents the theoretical curve, computed from Eqs. 3.1 and 3.2. The packing factor of Eq. 3.8 was used for the simulations and theoretical results. Experimental results reproduced from [77] are represented by triangles. Because all results were normalized with respect to the theoretical curve, the scaling of the y axis on this figure and Fig. 3.2 is different.

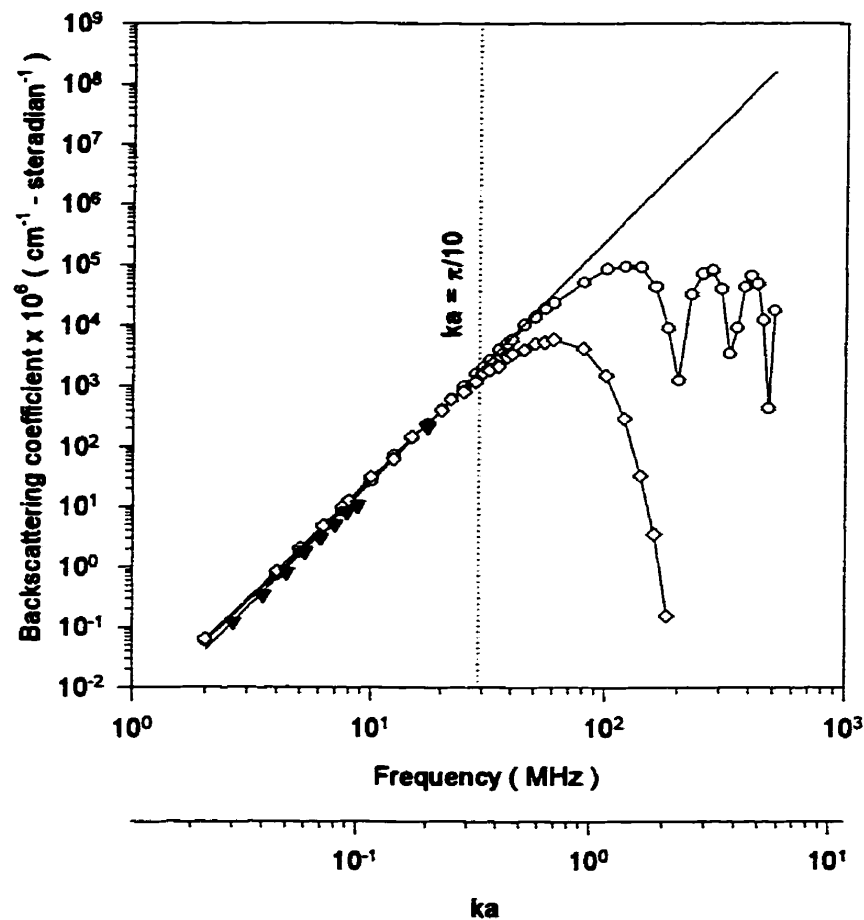


Fig. 3.4 : Backscattering coefficient as a function of the frequency at 40 % hematocrit. Circles represent simulation results using a spherical scatterer prototype, and diamonds represent simulation results using a Gaussian scatterer prototype. Both are expressed in terms of mean \pm one standard error ($n = 100$ simulations). The full line represents the theoretical fourth power frequency dependence. Experimental results reproduced from [100] are represented by triangles. The normalization constant of the simulation and experimental results was computed for frequencies between 2 and 20 MHz. The parameters ka corresponding to the frequency scale are also indicated on the x axis, where k is the wavenumber and a is the radius of the scatterers.

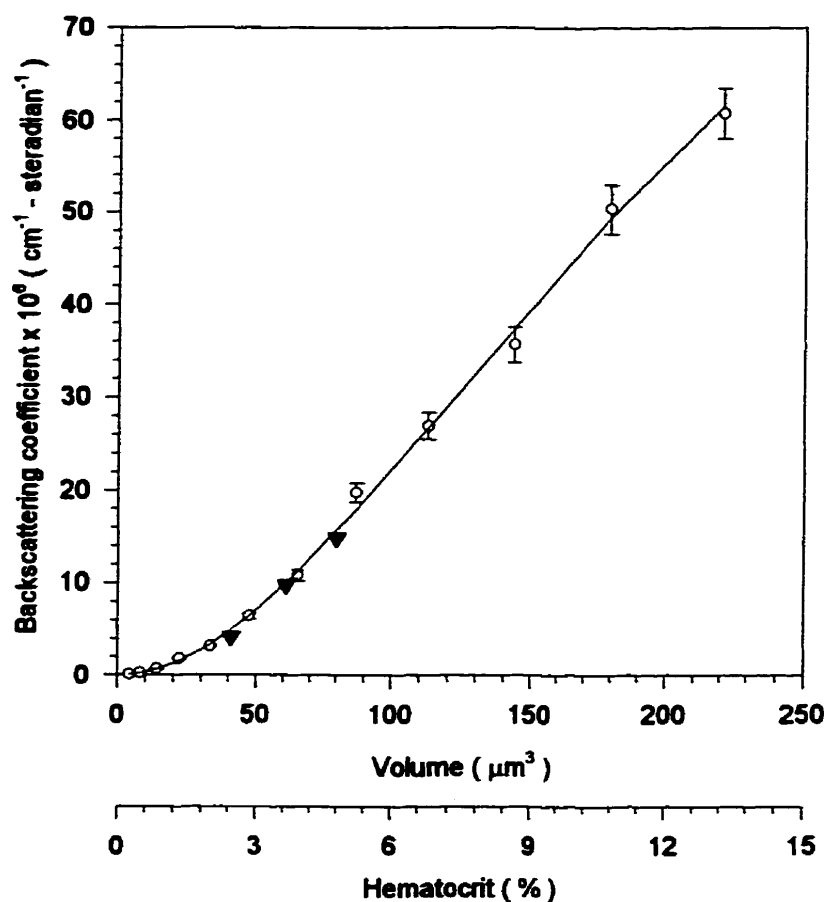


Fig. 3.5 : Backscattering coefficient at 7.5 MHz as a function of the volume of the scatterers for a constant scatterer concentration of 6×10^5 cells/mm³. Circles represent simulation results which are expressed in terms of mean \pm one standard error ($n = 100$ simulations). The full line represents the theoretical volume square relationship multiplied by the packing factor. Experimental results reproduced from [74] are represented by triangles. The hematocrits corresponding to the volume scale are also indicated on the x axis.

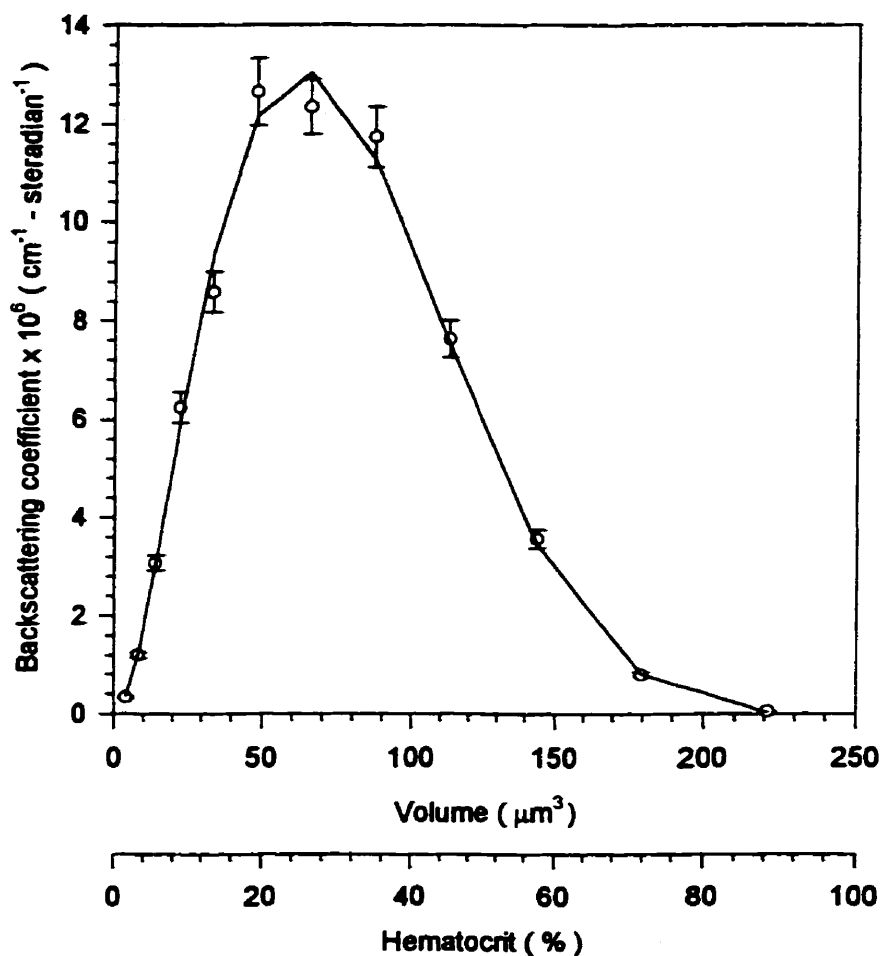


Fig. 3.6 : Backscattering coefficient at 7.5 MHz as a function of the volume of the scatterers for a constant scatterer concentration of 40×10^5 cells/mm³. Circles represent simulation results which are expressed in terms of mean \pm one standard error ($n = 100$ simulations). The full line represents the theoretical volume square relationship multiplied by the packing factor. The hematocrits corresponding to the volume scale are also indicated on the x axis.

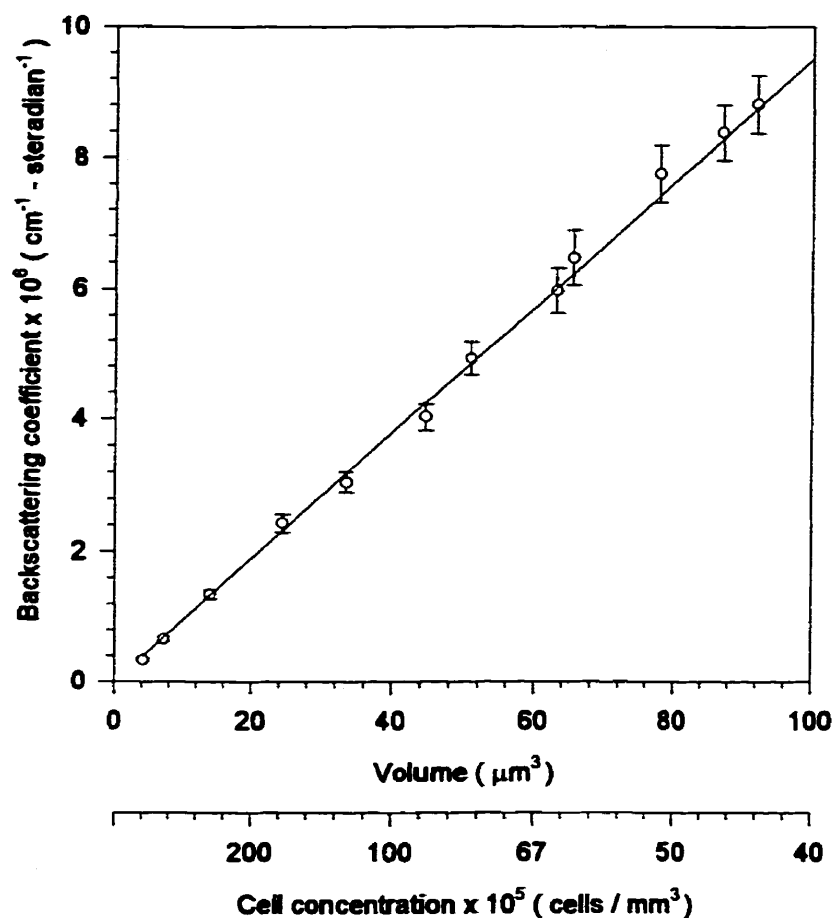


Fig. 3.7 : Backscattering coefficient at 7.5 MHz as a function of the scatterer volume, for a constant hematocrit of 40 %. Circles represent simulation results which are expressed in terms of mean \pm one standard error ($n = 100$ simulations). The full line represents the theoretical linear volume relationship. The cell concentration corresponding to the range of volumes considered is also given on the x axis.

3.6 Discussion

3.6.1 Analysis of the results

The results, which are in very good agreement with the theory and experimental data, confirm the validity of this model to simulate the ultrasonic signal backscattered by RBCs. The system-based approach provided more accurate modeling than previous simulation models [79-82,84]. One of the reasons why our results provided a better agreement with the experimental observations is because the geometry of the scatterers was defined in 3D (spherical or Gaussian scatterers), while in previous 1D and 2D simulation models, slabs [79-82,84] and cylinders [84] were used. Moreover, the spatial arrangement was defined to represent the characteristics of scatterers suspended in a 3D volume, by using the appropriate packing factor.

As mentioned before, theoretical modeling showed the importance of the spatial arrangement of the scatterers on the backscattered power. In the present simulation model, the spatial distribution of the scatterers was modeled by considering the packing factor theory (see Figs. 3.2 and 3.3). More specifically, the backscattered power was shown to be proportional to the local variance of the scatterers ($\overline{\text{var}(n)} = \bar{n} W$). It is known from the literature that the spatial arrangement of the scatterers depends on the scatterer and flow characteristics. The flexibility of the system-based model allows the properties of the backscattered signal to be modeled for different characteristics of the flow and scatterers, by simply using the appropriate packing factor. However, the

definition of the packing factor as a function of these characteristics still needs to be further investigated.

The theoretical model used to compare our simulation results (Eqs. 3.1 and 3.2) is based on the Rayleigh scattering theory. The results of Fig. 3.4 are in agreement with this theory that suggests a fourth power dependence at least up to 30 MHz [105,110] (the limit of Rayleigh scattering is usually approximated to $ka = \pi/10$ [37,104]). For $ka < \pi/10$, the simulations provided a 3.9 power dependence. Very interestingly, the simulation results of Fig. 3.4 obtained for spherical scatterers are in agreement with theoretical results obtained using the T-matrix method for spherical scatterers and biconcave scatterers mimicking RBCs [105], at high frequencies. The different behavior obtained for the two scatterer prototypes can be explained by the fact that the Gaussian geometry is not limited in space as opposed to the spherical geometry. The discontinuity at the sphere boundary produces a window effect that creates oscillations on the spectrum of the scatterer prototype at high frequencies, as shown in Fig. 3.1b. The behavior of the backscattered power at high frequencies is thus mostly affected by the shape of the cell, as opposed to Rayleigh scattering, which is independent of the geometry of the scatterer.

The experimental results presented in Fig. 3.5 were obtained by Shung et al. [110] at a cell concentration of 6×10^5 cells/mm³ and scatterer volumes up to 90 μm^3 (maximum hematocrit = 5.5 %). From these results, the BSC was found to be proportional to the

square of the volume of the scatterers, which is in agreement with the theory for this low scatterer density. For instance, the packing factor of Eq. 3.6 is higher than 0.65 for hematocrits below 5.5 %, which provided results close to the volume square relationship ($W \approx 1$ so BSC is proportional to V^2 for a constant number density of scatterers). However, an increase in the volume of a fixed number of scatterers results also in an increase of the hematocrit, which affects the value of the packing factor. Even if the relationship between the BSC and the volume of the scatterers can be predicted from the theoretical equations, the literature is not clear on this topic [110]. So, it should be made clear that the relationship between the BSC and the volume of the scatterers, for Rayleigh scattering, is V^2W at a fixed number density of scatterers. As shown in Fig. 3.6, the influence of the packing factor dominates over that of the volume square relationship at hematocrits higher than approximately 22 %. This effect is very important at high hematocrit values and leads to a decrease of the backscattering coefficient. The last simulations presented in Fig. 3.7 were done for different scatterer volumes at a constant hematocrit. In this case, the BSC is not affected by the packing factor and it is linearly related to the volume of the scatterers.

3.6.2 A new approach to model the variance in the spatial arrangement of the scatterers

The results presented in this article were all obtained using the packing factor of Eqs. 3.6 or 3.8 to model the variance in the spatial arrangement of the scatterers

$\overline{(\text{var}(n))} = \bar{n}W = \Omega_e(H/V)W$). We introduce here a new approach, inspired from the renewal process theory [109], to model the function $N(y)$. This approach was not used in the simulations presented in this article because it is currently developed in 1D only. Despite this fact, interesting observations can be made at this point, as it is presented below.

The positions of a high density of scatterers are not completely random because of their finite size. For instance, two cells cannot occupy the same space. This phenomenon can be modeled by a particular point process, where the output is a series of pulses randomly positioned. In the case of scattering by RBCs, an event (pulse) represents a point at the cell location. The sequence of random intervals describing the distance between two adjacent pulses is called a renewal process [109]. The distance between two pulses of a renewal point process is often represented by a random variable with an exponential probability density distribution. For cells of finite size, there is a null probability that two pulses be closer than the diameter of the cell, i.e. $2a$. The probability density that another cell be present at a distance τ can be expressed by the exponential density function :

$$\begin{aligned} f(\tau) &= 0, & \tau < 2a \\ f(\tau) &= \frac{1}{\mu_p} \exp(-(\tau - 2a)/\mu_p), & \tau > 2a \end{aligned} \quad (3.22)$$

where μ_p is the mean of the density distribution, and $\mu_p + 2a$ is the mean distance between two pulses. The Fourier Transform of this density distribution is expressed by :

$$F(j\omega) = \frac{\exp(-2j\omega a)}{1 + j\omega\mu_p}. \quad (3.23)$$

The power spectral density of the point process is shown in Appendix B to be equal to :

$$\Phi(j\omega) = \alpha \left(1 + 2 \operatorname{Re} \left(\frac{F(j\omega)}{1 - F(j\omega)} \right) \right), \quad (3.24)$$

where α represents the average pulse density that is equal to $1 / (2a + \mu_p)$. This equation can also be written as : $\Phi(j\omega) = \alpha [1 + \Psi(j\omega)]$, where

$$\Psi(j\omega) = 2 \operatorname{Re} \left\{ \frac{F(j\omega)}{1 - F(j\omega)} \right\} = \frac{2 (\cos(2\omega a) - \omega\mu \sin(2\omega a) - 1)}{2 + \omega^2 \mu^2 - 2 \cos(2\omega a) + 2\omega\mu \sin(2\omega a)}. \quad (3.25)$$

In 1D, the hematocrit is equivalent to the ratio of the cell diameter to the average distance between two cells, i.e. $H = 2a / (2a + \mu_p)$. For $2a = 5.5 \mu\text{m}$ and $H = 10, 40$ and 70% , the power spectral density $\Phi(j\omega)$ is shown in Fig. 3.8. It can be seen that at 10% hematocrit, the power spectrum is almost constant over all frequencies. On the other hand, at 40% and 70% hematocrits, important oscillations can be observed with a dominant peak being located at approximately 100 MHz . At 70% hematocrit, the oscillations of the power spectrum are higher, but the low-frequency limit is lower than that observed at 40% and 10% hematocrits. Unlike the power spectrum of $N(y)$, in Fig.

3.1c, that does not depend on the frequency, the renewal process theory suggests that there is a frequency dependence in the range of frequency considered. The low-frequency limit of the function $\Phi(j\omega)$ should be equivalent to the coefficient $(H/V) W = \overline{\text{var}(n)} / \Omega_c$ (see Eqs. 3.2 and 3.7).

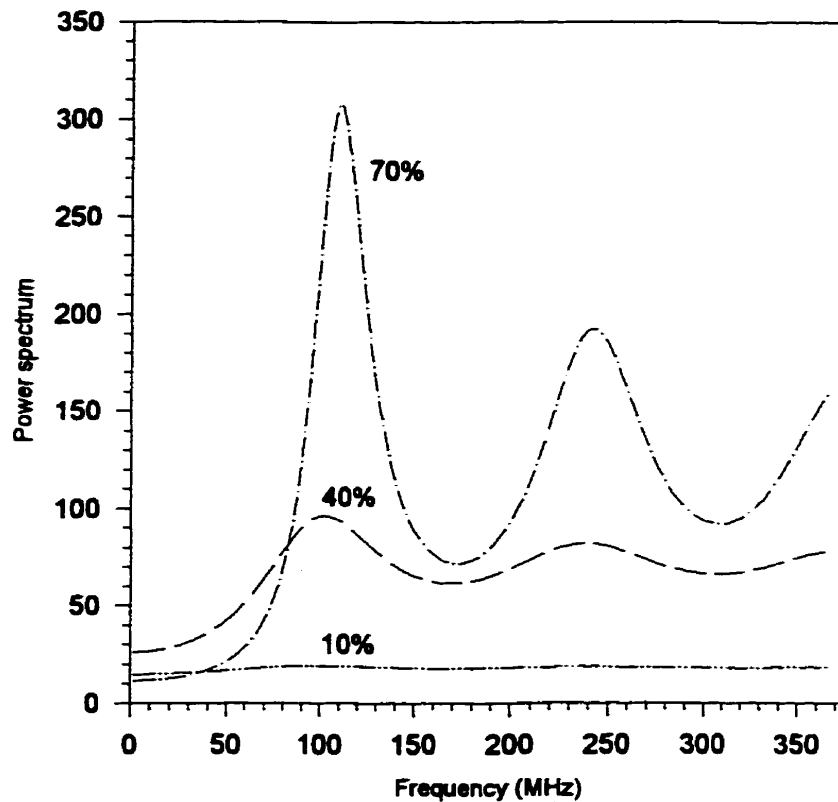


Fig. 3.8 : Power spectrum of the distribution $N(y)$ computed using the point process approach for hematocrits of 10 %, 40 % and 70 %. The low-frequency limit of the power spectrum is $H(1-H)^2/2\alpha$, which is equal to 14.7 at 10 % hematocrit, 26.2 at 40 % hematocrit and 11.5 at 70 % hematocrit.

In 1D, the packing factor (W) obtained from the Percus-Yevick pair-correlation equation is equal to $(1-H)^2$ [76]. Thus W , expressed as a function of a and μ can be written as : $W = \mu_p^2 / (2a + \mu_p)^2$. Moreover, since the cell concentration in 1D ($H/2a$) is equal to $1/(2a + \mu_p)$, the coefficient $(H/V)W$ is given by $\mu_p^2 / (2a + \mu_p)^3$. For $\omega \rightarrow 0$ in Eq. 3.24, the power density spectrum gives :

$$\lim_{\omega \rightarrow 0} \{ \Phi(j\omega) \} = \frac{\mu_p^2}{(\mu_p + 2a)^3}. \quad (3.26)$$

This demonstration clearly shows that the low-frequency limit of $\Phi(j\omega)$ is proportional to the variance in the mean number of cells. Thus, the modeling of $N(y)$ based on the point process theory is equivalent to the use of $(H/V)W$, with W corresponding to the low frequency packing factor of Eqs. 3.6 or 3.8. Furthermore, considering that

$$\lim_{\omega \rightarrow \infty} \{ \Phi(j\omega) \} = \frac{1}{\mu_p + 2a}, \text{ the packing factor can be expressed as the ratio of}$$

$$\lim_{\omega \rightarrow 0} \{ \Phi(j\omega) \} / \lim_{\omega \rightarrow \infty} \{ \Phi(j\omega) \}.$$

To better understand the effect of these two modeling approaches on the backscattered power, simulations as a function of the frequency were performed in 1D. The results are presented in Fig. 3.9 for a hematocrit of 40 %. Both curves were obtained using the PSF $T_y(y)$ of Eq. 3.19, and the sphere as the cell prototype function (Eq. 3.20). The diamonds correspond to the simulations performed with the point process theory, while the circles correspond to the packing factor approach $(\overline{\text{var}(n)} = \Omega_e(H/V)W)$, with

$W = (1-H)^2$). The results obtained from the two different definitions of $N(y)$ are very similar. Even if the function N obtained using the new approach oscillates at high frequencies, the oscillations of the backscattered power for $ka > \pi/10$ are mostly determined by the cell function.

3.6.3 Theoretical predictions

The current model predicts that for perfectly ordered scatterers (null variance), the backscattered power is null, except for some frequencies. In this case, the scatterers are all separated by the same distance. It is well known that regularly spaced scatterers result in the frequency domain in a set of regularly spaced impulses. Thus the backscattered power is null, except if the repetition frequency of the pulses falls within the system bandwidth. It can be easily shown that the repetition frequency, in Hz, is equal to $f_{rep} = c \alpha / 2$, where c is the sound velocity in the medium and α is the average pulse density. The backscattered is thus almost zero, except if the frequency of the transducer f is a multiple of f_{rep} . Of course, for scatterers of the size of a RBC, the repetition frequency is very high (i.e. over 100 MHz).

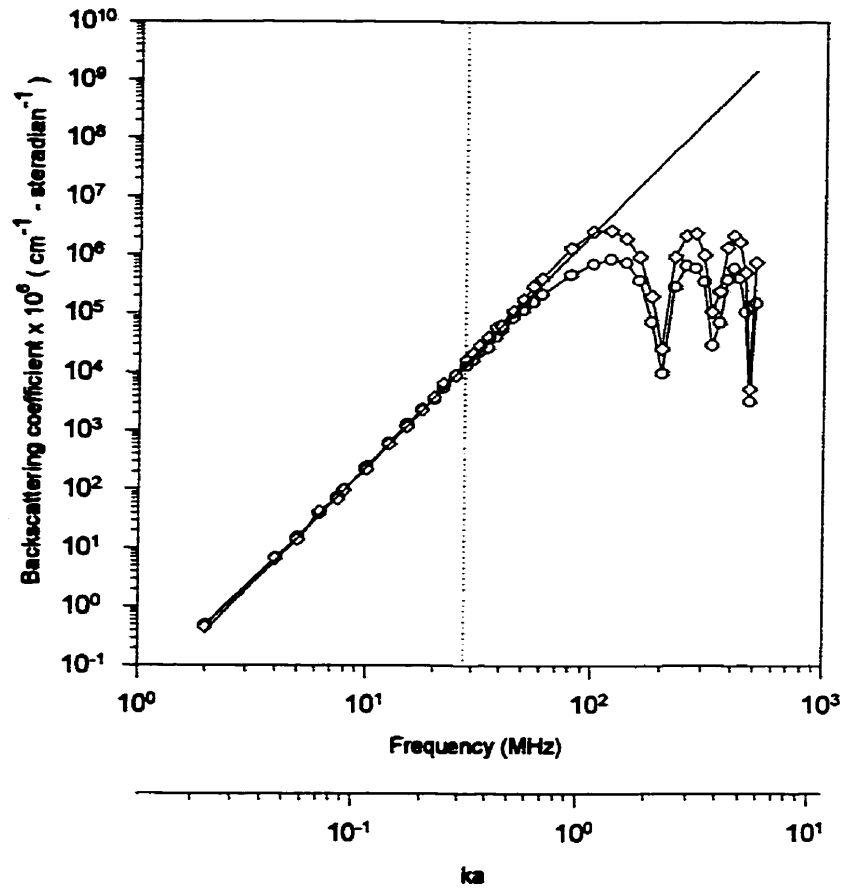


Fig. 3.9 : Backscattering coefficient as a function of the frequency at 40 % hematocrit. The full line represents the theoretical fourth power frequency dependence. Circles represent 1D simulation results obtained by using the packing factor method to compute $N(y)$, whereas diamonds represent the results obtained with the point process approach. Both results were computed using the spherical scatterer prototype and they are expressed in terms of mean \pm one standard error ($n = 100$ simulations). The parameters ka corresponding to the frequency scale are also indicated on the x axis, where k is the wavenumber and a is the radius of the scatterers.

3.6.4 Future work

In the present study, all simulations were done using identical scatterers. It is possible and it would be interesting to improve this model to allow polydispersity in scatterer sizes. Furthermore, nothing was done to avoid the superposition of very close scatterers as performed in other models [84,112]. For a given spatial distribution of the scatterers, mean number and variance, the overlap of the scatterers should not affect the results because the transducer cannot resolve individual scatterers. It would also be interesting to introduce the hypothesis of the hybrid approach, which suggests the voxels as the scattering units [112]. In this case, it would not be necessary to define every single scatterer in the sample volume when applying the system-based model presented in this study. It would also be relevant to allow the motion of RBCs, a property that can be included in the model [102]. Finally, it may be of interest to model the point process approach in 3D, especially for studying high frequencies.

3.7 Conclusion

The results presented in this study contribute to the better understanding of the basic mechanisms of ultrasound backscattering and demonstrate that the system-based model is valid, flexible and efficient to simulate the ultrasonic signal backscattered by RBCs suspended in a saline solution. This model can be used to simulate Rayleigh as well as non-Rayleigh scattering, as opposed to most theoretical models developed in the literature [66,69,71,76,78], which are limited to the case of Rayleigh scattering. The

model confirmed that the backscattered signal's power is proportional to the variance of the local RBC concentration, although it is still not very well known how the size distribution, the shape and the flow conditions affect this variance. The results also demonstrated that the backscattered power is proportional to the square of the volume of the scatterers weighted by the packing factor, at a constant scatterer number density. On the other hand, the power was shown to be linearly proportional to the volume of the scatterers when the hematocrit (volume concentration) is kept constant. A new approach to model the spatial arrangement of the scatterers suggests a frequency dependence of this function. This approach is promising but is currently developed only in 1D. In future studies, it would also be interesting to model RBC aggregation and flow turbulence which are expected to affect the variance in the spatial distribution of the scatterers.

ACKNOWLEDGMENT

This work was supported by a studentship from the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (I.F.), by a research scholarship from the Fonds de la Recherche en Santé du Québec (G.C.), by operating grants from the Medical Research Council of Canada (#MT-12491) and the Heart and Stroke Foundation of Quebec (G.C.), and by a team infrastructure grant from the Fonds Concertés pour l'Aide à la Recherche of Quebec (M.B.). The authors would also like to acknowledge Mr. Guy Charron for helpful discussions.

APPENDIX A : A system-based interpretation of the structure factor.

The structure factor $W(k, (\hat{r}_i - \hat{r}_o))$ defined previously in Eq. 3.3, can be written, for backscattering measurements in which case $\hat{r}_i = -\hat{r}_o$, as :

$$W(\tilde{k}) = 1 + \rho \int [g(R_p) - 1] e^{j\tilde{k}R} dR \quad (A1)$$

where $\tilde{k} = 2k$.

In this case, the structure factor can be interpreted as being a line of the 3D Fourier transform of the total correlation function $[g(R_p) - 1]$, the line being in the direction of the incident wave. This can be easily seen by considering a particular case, that of an incident plane wave in the "y" direction of a Cartesian coordinate system (x, y, z) . Indeed with this, Eq. A1 becomes :

$$W(\tilde{k}) = 1 + \rho \iiint [g(x, y, z) - 1] e^{j(\tilde{k}y)} dx dy dz. \quad (A2)$$

Thus, it can be seen that the structure factor is proportional to a 1-D Fourier transform of the projection, on the propagation axis, of the 3-D total correlation function. By the Fourier slice theorem, this 1-D Fourier transform is a line of the 3-D spectrum of $[g(R_p) - 1]$.

The structure factor can also be described in terms of the microscopic density distribution N which is a set of dirac pulses representing the scatterer spatial distribution :

$$N(x, y, z) = \sum_{i=1}^M \delta(x - x_i, y - y_i, z - z_i), \quad (\text{A3})$$

where (x_i, y_i, z_i) are the coordinates of the i^{th} scatterer, and M is the number of scatterers.

Let r_i be the location of the i^{th} scatterer, the Fourier transform of this function is equal to :

$$N(\tilde{k}) \propto \sum_{i=1}^M \exp(-j\tilde{k} r_i). \quad (\text{A4})$$

The following demonstration intends to show that :

$$W(\tilde{k}) \propto \frac{1}{M} \langle N(\tilde{k}) N(-\tilde{k}) \rangle, \quad (\text{A5})$$

where $\langle \rangle$ is the average value. The latter is equivalent to :

$$\begin{aligned} W(\tilde{k}) &\propto \frac{1}{M} \left\langle \sum_i \sum_j e^{-j\tilde{k}(r_i - r_j)} \right\rangle \\ &= \frac{1}{M} \left\langle \sum_{i=j} e^{-j\tilde{k}(r_i - r_j)} \right\rangle + \frac{1}{M} \left\langle \sum_{i \neq j} e^{-j\tilde{k}(r_i - r_j)} \right\rangle. \end{aligned} \quad (\text{A6})$$

The first term of this last equation is equal to 1. Considering $R_p = r_i - r_j$, the second term is an average of a sum over all pairs of particles of the function $\exp(-j\tilde{k} R_p)$. As any average, it can be rewritten as an integral of $\exp(-j\tilde{k} R_p)$ with probability that two particles be located at r_i and r_j , which is given by $\rho^2 [g(R_p) - 1]$. Thus A6 becomes :

$$\begin{aligned} W(\tilde{k}) &= 1 + \frac{1}{M} \rho^2 \sum_i \int d\mathbf{r}_i \int [g(R_p) - 1] e^{(j\tilde{k} R_p)} d\mathbf{R} \\ &= 1 + \rho \int [g(R_p) - 1] e^{(j\tilde{k} R_p)} d\mathbf{R}. \end{aligned} \quad (\text{A7})$$

This last equation is equivalent to A2. For more details on this topic, refer to : [113] or <http://www.plmsc.psu.edu/~www/matssc597c-1997/systems/Lecture3/node2.html>.

APPENDIX B : Demonstration of the power spectral density of the renewal process (inspired from [114]).

Consider a series of unit impulses as a function of the distance x . Let x_1 be an event occurring at x , x_2 an event occurring at $x+\tau$, and $P\{x_1, x_2 : \tau\}$ the probability of a pulse occurring at x and $x+\tau$. The autocorrelation function of this series of pulses for $\tau > 0$ is :

$$\phi(\tau) = x_1 x_2 P\{x_1, x_2 : \tau\} = P\{x_1\} P\{x_2 | x_1 : \tau\}. \quad (B1)$$

The renewal density specifies the probability of encountering an event as a function of the distance after a given event. The encountered event can be the 1st, 2nd, etc.

$$\phi(\tau) = \sum_{n=1}^{\infty} f_n(\tau), \quad (B2)$$

where $f_n(\tau)$ is the n^{th} interval density. The renewal density can also be expressed as :

$$\phi(\tau) = \lim_{\Delta\tau \rightarrow 0} \frac{P\{\text{event occurring in } (\tau, \tau + \Delta\tau) | \text{event at } x < \tau\}}{\Delta\tau}, \quad (B3)$$

or

$$\phi(\tau)\Delta\tau = P\left\{\frac{\text{event occurring in } (\tau, \tau + \Delta\tau)}{\text{given a pulse } x < \tau}\right\} = P\{x_2 | x_1 : \tau\}. \quad (B4)$$

The probability of an event occurring in $\Delta\tau$ is equal to $\alpha \Delta\tau$, where α is the average pulse density. Thus,

$$\phi(\tau) = P\{x_1\}P\{x_2 | x_1 : \tau\} = \lim_{\Delta\tau \rightarrow 0} [\alpha \Delta\tau \cdot \phi(\tau) \Delta\tau] = \alpha \phi(\tau). \quad (\text{B5})$$

For $\tau = 0$,

$$\phi(0) = P\{x_1\} = \lim_{\Delta\tau \rightarrow 0} [\alpha \Delta\tau] = \alpha \delta(\tau). \quad (\text{B6})$$

The complete expression for the autocorrelation $\phi(\tau)$ is thus :

$$\phi(\tau) = \alpha [\delta(\tau) + \varphi(\tau)], \quad (\text{B7})$$

and the power density spectrum is equal to

$$\Phi(j\omega) = \alpha [1 + \Psi(j\omega)], \quad (\text{B8})$$

where

$$\Psi(j\omega) = 2 \operatorname{Re} [\mathfrak{F}\{\varphi(\tau)\}], \quad (\text{B9})$$

and \mathfrak{F} is the Fourier transformation. From Eq. B2 :

$$\mathfrak{F}\{\varphi(\tau)\} = \mathfrak{F}\left\{\sum_{n=1}^{\infty} f_n(\tau)\right\} = \sum_{n=1}^{\infty} \mathfrak{F}\{f_n(\tau)\}. \quad (\text{B10})$$

If the process is a renewal process :

$$f_n(\tau) = f_1(\tau) * f_1(\tau) * \dots * f_1(\tau), \quad (\text{B11})$$

which represents n convolutions. Thus,

$$\mathfrak{F}\{f_n(\tau)\} = (F_1(j\omega))^n \quad (\text{B12})$$

and

$$\Im\{\varphi(\tau)\} = \sum_{n=1}^{\infty} [F_I(j\omega)]^n = \frac{F_I(j\omega)}{1 - F_I(j\omega)}. \quad (\text{B13})$$

Finally,

$$\Psi(j\omega) = 2 \operatorname{Re} [\Im\{\varphi(\tau)\}] = 2 \operatorname{Re} \left[\frac{F_I(j\omega)}{1 - F_I(j\omega)} \right]. \quad (\text{B14})$$

The power density spectrum can thus be written as :

$$\Phi(j\omega) = \alpha \left(1 + 2 \operatorname{Re} \left(\frac{F_I(j\omega)}{1 - F_I(j\omega)} \right) \right). \quad (\text{B15})$$

Chapitre IV : Modélisation de l'agrégation érythrocytaire et de son influence sur la rétrodiffusion ultrasonore

4.1 Introduction

L'agrégation érythrocytaire, qui constitue un aspect essentiel de la rhéologie sanguine, doit être incorporée au modèle présenté dans la section précédente afin de modéliser adéquatement la rétrodiffusion du signal ultrasonore par du sang. L'effet de l'agrégation érythrocytaire sur la puissance ultrasonore demeure mal compris à ce jour en raison de son effet complexe sur la taille et l'arrangement spatial des diffuseurs [34]. Il est bien connu que la section de rétrodiffusion d'un seul diffuseur est proportionnelle au volume carré de ce dernier (équations 2.2 et 2.3). Cependant, la formation d'agrégats a non seulement pour effet d'augmenter la taille des diffuseurs, mais également de modifier les caractéristiques de leur arrangement spatial. Ce dernier effet pourrait d'ailleurs être prédominant sur celui de la taille des diffuseurs [34]. L'effet des conditions d'écoulement et de l'hématocrite sur la taille et l'organisation spatiale des agrégats demeure également peu documenté.

Les ultrasons sont particulièrement bien adaptés pour étudier l'agrégation érythrocytaire *in vivo*, puisqu'il s'agit d'une approche non effractive. Sigel et al. [115,116] ont été les premiers auteurs à suggérer que l'agrégation érythrocytaire pouvait causer une augmentation de la puissance ultrasonore rétrodiffusée. À la suite de ces observations,

d'autres groupes ont mesuré la puissance rétrodiffusée par le sang à différents taux de cisaillement [42,83,117,118]. Yuan et Shung ont observé une baisse de la puissance rétrodiffusée par du sang de porc suite à une augmentation du taux de cisaillement [83]. Pour les mêmes conditions d'écoulement, ces auteurs n'ont noté aucune variation significative de la puissance avec du sang bovin. Ces résultats appuient l'hypothèse que les variations de puissance résultent de l'agrégation érythrocytaire, puisque le sang de boeuf possède un niveau d'agrégation très bas. De plus, les résultats obtenus par Shehada et al. [117] montrent, comparativement à un flot complètement arrêté, une augmentation de l'échogénicité à de faibles valeurs de cisaillement (autour de 0.5 s^{-1}) et une diminution de l'échogénicité lorsque le cisaillement passe de 0.5 s^{-1} à 10 s^{-1} . Ces résultats sont en accord avec ceux de Chien [63] qui suggère qu'un faible taux de cisaillement favorise l'agrégation en augmentant les probabilités de collisions entre les particules, mais qu'un taux de cisaillement plus élevé a pour effet de désagréger les globules rouges (figure 2.6). Les résultats obtenus par Cloutier et al. [42] et Van der Haiden et al. [118] démontrent également une baisse de la puissance rétrodiffusée en fonction du taux de cisaillement pour des valeurs variant de 1 s^{-1} à 1000 s^{-1} . Les expérimentations de Van der Haiden et al. comparant une suspension de globules rouges non agrégants, de globules rouges hyper agrégants et de sang entier démontrent l'effet de l'agrégation érythrocytaire sur la puissance ultrasonore [118].

Selon le degré d'agrégation érythrocytaire, les globules rouges peuvent former des agrégats distincts de petite taille, des rouleaux, ou encore des structures tridimensionnelles

complexes. L'effet de ces différentes morphologies sur la puissance ultrasonore demeure peu connu. Allard et al. [119] ont observé des variations de la puissance rétrodiffusée par du sang de porc en fonction de l'angle d'insonification. Les mesures faites à des valeurs de cisaillement très basses ou très élevées ou avec du sang de boeuf, ne comportaient aucune variation angulaire significative. Cependant, à des niveaux de cisaillement intermédiaires, la puissance dépendait de l'angle. Il a été suggéré que les variations de puissance résultaient des structures anisotropes des agrégats et de leur organisation par rapport au flot.

Les résultats présentés au chapitre précédent démontrent clairement l'importance de l'organisation spatiale des diffuseurs sur la puissance du signal ultrasonore rétrodiffusé. Dans le chapitre III, la fonction décrivant l'organisation spatiale des diffuseurs (N) a été modélisée avec le facteur d'empaquetage. Ce paramètre, qui découle d'une simplification du facteur de structure à basse fréquence, permet de caractériser l'organisation spatiale des globules rouges ne formant pas d'agrégats. Cependant, à notre connaissance, ce paramètre ne permet pas de quantifier adéquatement l'organisation spatiale résultant de différents niveaux d'agrégation érythrocytaire. La difficulté de modélisation de l'agrégation érythrocytaire à l'aide de ce paramètre découle des différences considérable au niveau de la taille, de la morphologie et de l'orientation des diffuseurs.

Comme mentionné au début de ce mémoire (section 2.6), plusieurs modèles basés sur la théorie des collisions des particules ont été proposés pour prédire certains

paramètres, telles la taille moyenne des agrégats, la vitesse de formation des agrégats et la viscosité sanguine [38,93,94,96-98]. À notre connaissance, aucun de ces modèles ne s'est vraiment attardé sur le positionnement des globules rouges dans l'espace.

L'objectif de cette seconde partie du projet est de proposer un modèle d'agrégation érythrocytaire qui permet de prédire l'organisation spatiale des globules rouges pour différentes conditions d'écoulement et, par la suite, de déterminer la puissance ultrasonore rétrodiffusée dans ces conditions. Il s'agit d'une modélisation bidimensionnelle de l'agrégation qui repose sur l'effet des forces de cisaillement ainsi que sur celui des forces d'adhésion et de répulsion entre les globules rouges. Cette approche a été choisie pour favoriser la formation d'agrégats de différentes tailles et de diverses formes. D'autres approches de modélisation [94,97,120] ont restreint tous les agrégats à la même forme. Le modèle proposé pourrait permettre d'évaluer l'effet des conditions d'écoulement et de l'hématocrite sur la dynamique d'agrégation, la taille des agrégats et leur morphologie. Dans ce chapitre, nous avons limité notre analyse à l'effet du cisaillement, dans un écoulement plan-plan, sur la taille et l'organisation spatiale des agrégats, ainsi que sur la puissance ultrasonore pour un hématocrite de 40 %.

Les positions des globules rouges obtenues par le modèle permettent de définir la fonction de densité microscopique N (équation 3.14) qui décrit la distribution spatiale des diffuseurs. La première partie de ce chapitre présente l'approche de modélisation de l'agrégation, puis la méthodologie utilisée afin de combiner cette approche avec le modèle

de calcul de puissance présenté dans le chapitre précédent. Finalement, l'ensemble des résultats et une discussion suivent.

4.2 Méthodologie

L'approche de modélisation proposée est une méthode itérative. À l'instant initial, les globules rouges (sphères) sont disposés selon une configuration aléatoire. À chaque itération, les sphères sont déplacées en considérant les forces qui agissent sur chacune d'elles. Les forces prises en considération sont les suivantes : la force exercée par le flot, les forces d'adhésion et les forces de répulsion électrostatique. Les forces d'attraction et de répulsion sont dépendantes de la distance qui sépare les différentes particules. Le déplacement d'un érythrocyte i à l'instant t dépend de la somme de chacun des déplacements qui résultent de ces forces. L'écoulement modélisé est de type Couette (plan-plan), et la simulation a été faite en deux dimensions. Cet écoulement est caractérisé par un taux de cisaillement uniforme. Comme illustré à la figure 4.1, la direction d'écoulement s'effectue selon l'axe x .

4.2.1 Configuration initiale

À l'état initial, les diffuseurs sont disposés de façon aléatoire. Cependant, afin de tenir compte de la taille des particules, la superposition de ces dernières n'est pas permise. En cas de superposition des globules rouges, la particule est déplacée d'une distance

aléatoire dans une direction aléatoire. Cette distance est égale, au maximum, au rayon de la particule. Cette étape est répétée jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de superposition, puis répétée de nouveau pour chacun des cas de superposition.

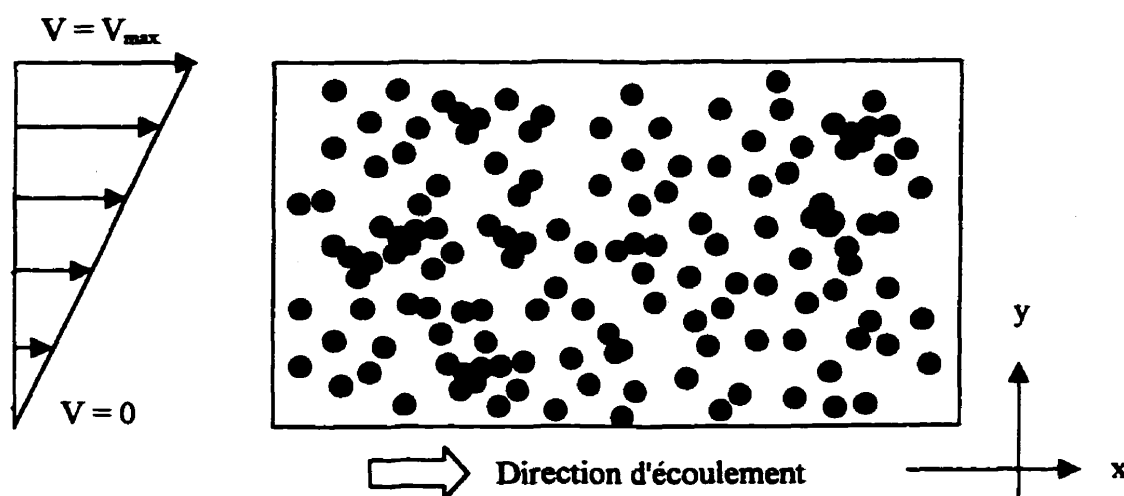


Figure 4.1 Représentation de la surface de simulation pour un écoulement plan-plan selon l'axe x . Le plan du bas est immobile, alors que celui du haut se déplace à la vitesse V_{\max} .

4.2.2 Mouvement associé à l'écoulement de Couette (plan-plan)

Tel que mentionné au chapitre deux, ce type de flot caractérise un écoulement obtenu entre deux plaques parallèles, celle du dessous étant immobile et l'autre avançant à une vitesse donnée. La vitesse d'écoulement est donc nulle à la paroi inférieure et maximale à la paroi supérieure. En notant x la direction d'écoulement, ce type de flot est décrit par les équations suivantes :

$$v_x = \gamma y \text{ et}$$

$$v_y = 0, \quad (4.1)$$

où v_x et v_y correspondent aux composantes de vitesse selon x et y (m/s), γ représente le taux de cisaillement (s^{-1}) et y est la position radiale du diffuseur (m). La vitesse d'écoulement est donc entièrement déterminée par le taux de cisaillement et la position radiale. Le déplacement résultant (selon x) peut alors être calculé par la relation suivante :

$$\Delta x = v_x \Delta t, \quad (4.2)$$

où Δx exprime le déplacement d'une particule résultant du flot au cours d'un intervalle de temps Δt .

4.2.3 Mouvement associé aux forces de répulsion

Les forces de répulsion proviennent des charges électriques négatives présentes à la surface des globules rouges. D'après la loi de Coulomb [121], la force associée à deux charges électriques ponctuelles est inversement proportionnelle au carré de la distance qui les sépare. Nous avons donc choisi de modéliser la force de répulsion entre deux globules rouges par l'équation suivante :

$$F_{rep} = \frac{C_1}{dist^2}, \quad (4.3)$$

où F_{rep} est en Newton ($kg \cdot m/s^2$), C_1 est une constante ($kg \cdot m^3/s^2$) et $dist$ représente l'espace libre entre les centres de deux globules rouges (m). Le choix de cette constante sera explicité plus loin. Afin de calculer le déplacement résultant de cette force, on suppose

que la répulsion exercée est constante pendant l'intervalle de temps Δt . Cette approximation est valide si cet intervalle de temps est suffisamment court. Le déplacement, en m, peut alors être calculé en multipliant la demie de l'accélération ($F_{rep}/masse$) par l'intervalle de temps Δt au carré. Plus précisément,

$$\Delta x = \frac{1}{2} \frac{F_{rep}}{masse} \Delta t^2. \quad (4.4)$$

La masse d'un globule rouge est égale à 9.5×10^{-14} kg sachant qu'un érythrocyte possède un volume de $87 \mu\text{m}^3$ et une densité de 1.092 g/cm^3 (tableau 2.1). Afin de limiter la quantité de calculs, la force de répulsion n'a pas été considérée pour des particules très éloignées, puisque la valeur de cette force décroît considérablement avec la distance. La force de répulsion a été calculée pour des valeurs de $dist \leq 8a$.

4.2.4 Mouvement associé aux forces d'adhésion

Tel que mentionné au chapitre deux, la force d'agrégation entre les globules rouges peut être expliquée par la formation de ponts de macromolécules. Cette force n'intervient que si les particules sont très près l'une de l'autre. Dans notre modèle, la force d'adhésion a été modélisée par une constante prise en considération seulement si la distance qui sépare le centre de deux particules est comprise entre $1.5a$ et $2.1a$, où a est le rayon. La formation d'agrégat n'a pas été restreinte à des particules séparées par exactement $2a$, puisqu'il s'agit d'une simulation numérique et que la position des globules rouges n'est enregistrée qu'à certains instants. Le choix des constantes 1.5 et 2.1 implique une

superposition possible des globules rouges entre deux itérations. Cette situation n'est pas incompatible avec la réalité. Les globules rouges ne sont pas des sphères rigides et la formation d'un agrégat peut entraîner la déformation des particules et le rapprochement de leur centre à moins de $2a$. Cependant, si la surface de superposition devient trop grande ($dist < 1.5a$), la force d'adhésion n'intervient plus dans notre modélisation et les particules auront tendance à se décoller, ce qui évite une superposition plus importante. La force d'adhésion qui, en réalité, maintient les globules rouges collés a été modélisée comme une force qui a tendance à les rapprocher. Cette modélisation n'est valide que pour un court intervalle de temps entre deux itérations et donc pour de petits déplacements.

Le déplacement résultant a été calculé de la même manière que celui des forces de répulsion, i.e. :

$$\Delta x = \frac{1}{2} \frac{F_{ad}}{masse} \Delta t^2, \quad (4.5)$$

où F_{ad} , qui représente la force d'adhésion exercée entre deux globules rouges agrégés, est une constante.

4.2.5 Implémentation du modèle

Toutes les simulations ont été effectuées avec Matlab 5.2 (The MathWorks inc., Natick, MA). Les globules rouges ont été modélisés par des disques de rayon égal à 2.75

μm (a). Le nombre de particules (M) simulées est fonction de l'hématocrite et des dimensions de la surface considérée, soit :

$$M = \frac{H L_x L_y}{\pi a^2}, \quad (4.6)$$

où H représente l'hématocrite, L_x et L_y la taille de l'échantillon simulé selon x et y respectivement, et a le rayon d'une particule élémentaire. Pour un hématocrite de 40 %, $L_x = 550 \mu m$ et $L_y = 550 \mu m$; la valeur de M utilisée pour nos simulations est égale à 5093.

Il a été expliqué que la valeur de Δt doit être suffisamment petite pour que les hypothèses de calcul soient valides. Cependant, l'intervalle de temps ne doit pas être trop court de façon à éviter un nombre trop élevé d'itérations. La valeur de Δt a été choisie de façon à ce que le déplacement Δx moyen associé au flot soit du même ordre de grandeur que le diamètre d'une particule élémentaire. Ainsi, la valeur de Δt a été choisie égale à $1/(50\gamma)$. On obtient alors, pour une position radiale intermédiaire de $275 \mu m$ ($y = 275 \mu m$), un déplacement équivalent à $5.5 \mu m$, peu importe le taux de cisaillement. Une valeur maximale de Δt égale à 0.1 s a été imposée pour éviter que le déplacement résultant des forces d'agrégation et de répulsion soit trop grand.

Le choix des valeurs de F_{ad} et de C_l est basé sur l'ordre de grandeur relatif des déplacements résultant des forces du flot, d'adhésion et de répulsion. D'après la figure 4.2, on peut établir trois zones caractéristiques. Une première zone (I), à faible taux de

cisaillement, où il y a peu d'agrégation en raison du faible déplacement des particules et du nombre limité de collisions. Dans notre modèle, cela signifie que les déplacements liés aux forces de répulsion sont plus importants que ceux liés à l'écoulement. La zone intermédiaire (II) est caractérisée par des forces d'adhésion prédominantes par rapport aux forces de désagrégation (dues au cisaillement et à la répulsion). Il est admis dans la littérature que l'agrégation est maximale, pour du sang humain normal, à des taux de cisaillement variant entre 0.05 et 2 s^{-1} [63,122]. Finalement, dans la troisième zone (III), les forces du flot prédominent et tendent à briser les agrégats.

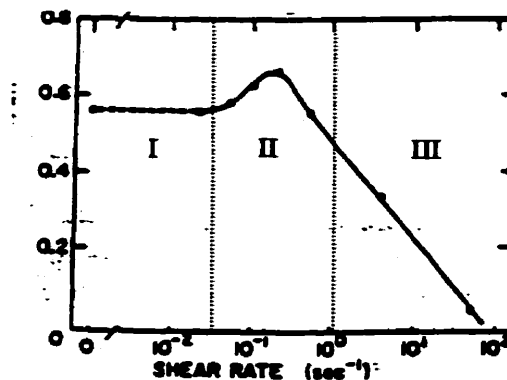


Figure 4.2 Courbe montrant l'index d'agrégation érythrocytaire en fonction du taux de cisaillement. Figure extraite de [63].

Il est important de noter ici que les forces d'adhésion et de répulsion ne dépendent pas du taux de cisaillement, mais uniquement de la distance qui sépare deux particules. Cependant, leur importance par rapport aux forces d'écoulement varie en fonction du taux de cisaillement. De plus, pour deux sphères partiellement superposées ($1.5a \leq \text{dist} \leq 2a$), la force d'adhésion est constante, alors que la force de répulsion augmente lorsque *dist*

diminue. Pour une superposition plus importante, la force d'adhésion est nulle et les deux particules auront tendance à s'éloigner, puisque seules les forces de répulsion et de cisaillement interviennent. Pour des globules séparés de $2.1a$ à $8a$, l'importance de la répulsion électrostatique diminue avec la distance de séparation. Pour des sphères séparées de plus de $8a$, la force de répulsion est négligée.

Dans la présente étude, les valeurs choisies pour modéliser l'agrégation sont $F_{ad} = 1 \times 10^{-18} / \Delta t$ et $C_I = 1 \times 10^{-17} / \Delta t$. À partir des équations 4.2, 4.4 et 4.5, on peut donc voir que le rapport entre le déplacement résultant du flot, celui associé aux forces d'attraction et celui causé par les forces de répulsion est toujours le même pour un taux de cisaillement donné, peu importe la valeur de Δt . Pour deux particules en contact ($dist = 5.5 \mu m$), le rapport entre l'effet des forces d'adhésion et de répulsion est égal à 3, puisque $F_{rep} = C_I / dist^2$. Avec ces valeurs de F_{ad} et de C_I , le taux de cisaillement pour lequel les forces de désagrégation sont égales aux forces d'adhésion est $0.64 s^{-1}$, pour deux particules séparées de $2a$ selon l'axe y . Il est important de noter qu'on peut difficilement prédire le comportement d'une suspension dense de particules, puisque chaque sphère subit l'effet de toutes les autres particules qui l'entourent. Le comportement rhéologique des agrégats de globules rouges devrait donc être affecté par l'hématocrite dans notre modèle.

Mentionnons également que la répartition des particules est supposée uniforme le long de l'axe x . Cela nous permet de simuler un écoulement en boucle, i.e. que si les

particules sortent du volume de mesure (selon x), elles sont ramenées à la même distance par rapport à l'axe $x = 0$. D'autre part, afin de simuler la présence de la paroi aux limites de l'axe y ($y = 0$ et $y = 550 \mu\text{m}$), des forces additionnelles ont été introduites. Lorsque le centre d'un globule rouge se rapproche des parois d'une distance inférieure au rayon de la particule, un déplacement dans la direction opposée d'amplitude $a/2$ est ajouté.

Le nombre d'itérations requis pour atteindre l'état stationnaire a été fixé en fonction de la taille moyenne des agrégats. Lorsque les variations de ce paramètre deviennent inférieures à 5 % de la valeur moyenne, on considère que l'état stationnaire est atteint.

4.2.6 Calcul de la puissance ultrasonore rétrodiffusée

La puissance du signal rétrodiffusé a été calculée à l'aide du modèle détaillé au chapitre précédent. La puissance a été calculée pour une direction de propagation du signal ultrasonore perpendiculaire (y) ou parallèle (x) à l'écoulement du flot (figure 4.1). Pour optimiser le temps de calcul⁵, la puissance a été calculée sur une surface de $512 \mu\text{m}$ sur $512 \mu\text{m}$. La partie centrale des surfaces de simulation a été utilisée pour l'ensemble de l'analyse des résultats.

Le signal rétrodiffusé est calculé à l'aide de la fonction caractéristique du transducteur (T), de la fonction du diffuseur (C) et de la densité microscopique (N)

(équation 3.18). Les fonctions T et C définies et validées au chapitre précédent sont utilisées (équations 3.19 et 3.20). Toutefois, afin de tenir compte des dimensions plus petites de la surface de simulation, les valeurs d'écart-type suivantes de la fonction caractéristique du transducteur ont été utilisées. L'écart-type selon la direction de propagation du faisceau est égal à 0.043 mm. Selon l'axe transversal, il est égal à 0.1 mm, ce qui permet de considérer que la PSF est constante sur la surface de simulation. L'allure de la fonction caractéristique du transducteur est illustrée à la figure 4.3.

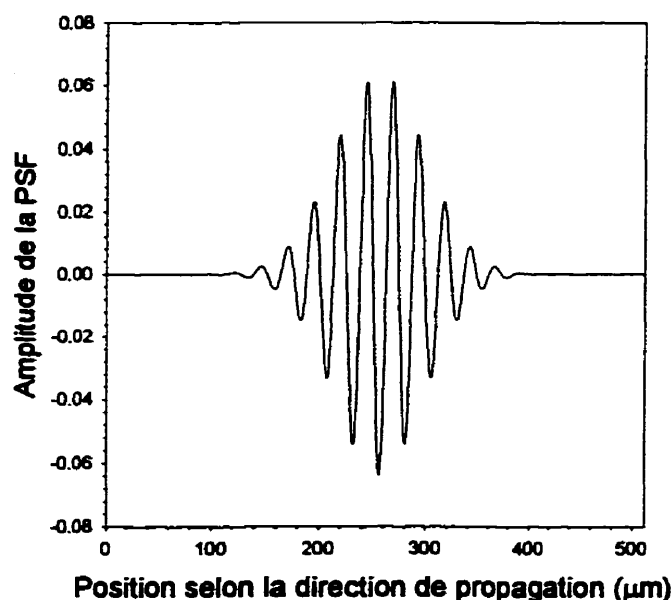


Figure 4.3 Amplitude de la fonction caractéristique du transducteur en fonction de la position, selon la direction de propagation de l'onde acoustique.

Tel que mentionné auparavant, la fonction N a été calculée à partir des résultats de simulations et non à partir de la connaissance a priori du facteur d'empaquetage. Cette

⁵ Le temps de calcul d'une transformée de Fourier est optimum si le nombre de points est égal à 2^n .

fonction ($N(y)$ ou $N(x)$) est égale au nombre de particules (position du centre de la particule) compris dans la tranche $y\Delta y$ ou $x\Delta x$. Rappelons que la fonction N est une projection 1D de la fonction de densité microscopique. Pour plus de détails sur les hypothèses sous-jacentes au modèle, veuillez vous référer au chapitre trois de ce mémoire. L'épaisseur des tranches (Δy ou Δx) utilisée dans les calculs de puissance est $0.5 \mu\text{m}$. La largeur des tranches est égale à la dimension de la surface de simulation selon l'autre axe, soit $512 \mu\text{m}$.

4.2.7 Analyse des résultats

Plusieurs paramètres ont été calculés à partir des résultats de simulations pour caractériser la taille et la forme des agrégats. Le nombre de particules compris dans chacun des agrégats a été déterminé. À partir de cette information, la répartition des tailles, la taille moyenne, la taille maximale et la variance du nombre de particules par agrégat ont été évaluées. Tous ces paramètres tiennent compte des particules non agrégées, de taille unitaire.

La dimension fractale (D_f) a été calculée afin de caractériser la morphologie des agrégats (section 2.6). Ce paramètre caractérise la densité des agrégats. Ainsi, un agrégat ayant la forme d'un rouleau possède une dimension fractale égale à 1, alors que la dimension fractale d'un agrégat plus compact tend vers la dimension de l'espace, soit 2

dans notre cas. La dimension fractale ne peut être supérieure à la dimension de l'espace.

L'équation suivante a été utilisée pour calculer le paramètre D_f :

$$D_f = \frac{\log(N_i)}{R_{max}/a}, \quad (4.7)$$

où N_i représente le nombre de particules faisant partie de l'agrégat, R_{max} est le rayon maximal de l'agrégat et a est le rayon d'une particule élémentaire. Ce paramètre a été moyenné sur l'ensemble des agrégats ($N_i > 1$).

La variance du nombre de globules rouges par voxel a également été calculée. En effet, des modèles théoriques suggèrent que la puissance du signal ultrasonore est proportionnelle à ce paramètre [71]. Il a été suggéré que la variance du nombre de globules rouges par voxel devrait augmenter en présence d'agrégation érythrocytaire [37,78]. Cela expliquerait donc l'élévation de la puissance avec le niveau d'agrégation. La taille des voxels est généralement choisie de façon à approcher la résolution du transducteur, soit environ $\lambda/20$ [37,71]. Dans notre étude, la variance a été calculée sur des voxels de $16 \mu\text{m}$ sur $16 \mu\text{m}$, ce qui correspond à une fréquence de 5 MHz. Puisque les simulations sont effectuées en 2D, il n'est pas possible d'utiliser de plus petits voxels (fréquence plus élevée). Le nombre moyen de globules rouges par voxel serait trop petit pour permettre un calcul adéquat de la variance.

4.3 Résultats

Afin de vérifier la validité du modèle, la dynamique d'agrégation a d'abord été étudiée à très faible hématocrite ($H \approx 0.5 \%$). L'arrangement initial utilisé pour ces simulations n'est pas aléatoire (la configuration n'a pas été obtenue par la procédure décrite à la section 4.2.1). Le même arrangement initial a été utilisé pour toutes les simulations effectuées à différentes valeurs de cisaillement, soient 0.1 s^{-1} , 1 s^{-1} et 10 s^{-1} . Les résultats sont présentés aux figures 4.4 à 4.6. On peut voir l'allure des agrégats à différents instants, aux itérations k , $k+1$, $k+5$ et $k+20$. À 0.1 s^{-1} , un agrégat ayant la forme d'un rouleau a tendance à s'aligner avec le flot. Un agrégat ayant une forme plus complexe se déforme pour prendre l'allure d'un rouleau. À 1 s^{-1} , les agrégats de plus grande taille sont brisés en petits agrégats, qui s'alignent par la suite avec le flot. Par contre, un agrégat de petite taille déjà relativement bien aligné avec le flot subit peu de variations. Finalement, à 10 s^{-1} la suspension devient presque complètement désagrégée. Seul un doublet parfaitement aligné selon x , pour lequel les deux particules subissent exactement le même cisaillement, reste agrégé.

Les simulations suivantes ont toutes été réalisées à 40% d'hématocrite pour différentes valeurs de cisaillement : 0.01 s^{-1} , 0.6 s^{-1} , 0.8 s^{-1} , 1 s^{-1} , 2 s^{-1} , 4 s^{-1} et 10 s^{-1} . À l'instant initial, la suspension est presque entièrement désagrégée, donc la taille moyenne des diffuseurs est environ égale à 1. Pour toutes les simulations, la taille moyenne des agrégats croît avec le nombre d'itérations. La valeur à laquelle converge ce paramètre

dépend du taux de cisaillement. La figure 4.7 présente quelques exemples illustrant l'organisation spatiale des particules à différents instants ainsi que la courbe de la taille moyenne des agrégats en fonction du nombre d'itérations pour un écoulement à 0.6 s^{-1} . À l'instant initial, les globules sont répartis de façon aléatoire dans l'espace. Pendant la période transitoire, la taille des agrégats augmente graduellement jusqu'à ce qu'un équilibre soit atteint. À l'état stationnaire, les agrégats se forment et se déforment de façon dynamique, mais leur taille moyenne demeure sensiblement la même. Le nombre d'itérations (temps) nécessaire pour atteindre l'état stationnaire et la taille moyenne obtenue est dépendant du taux de cisaillement et de l'hématocrite. Dans le cas de la figure 4.7, la taille moyenne des agrégats se stabilise après environ 5000 itérations.

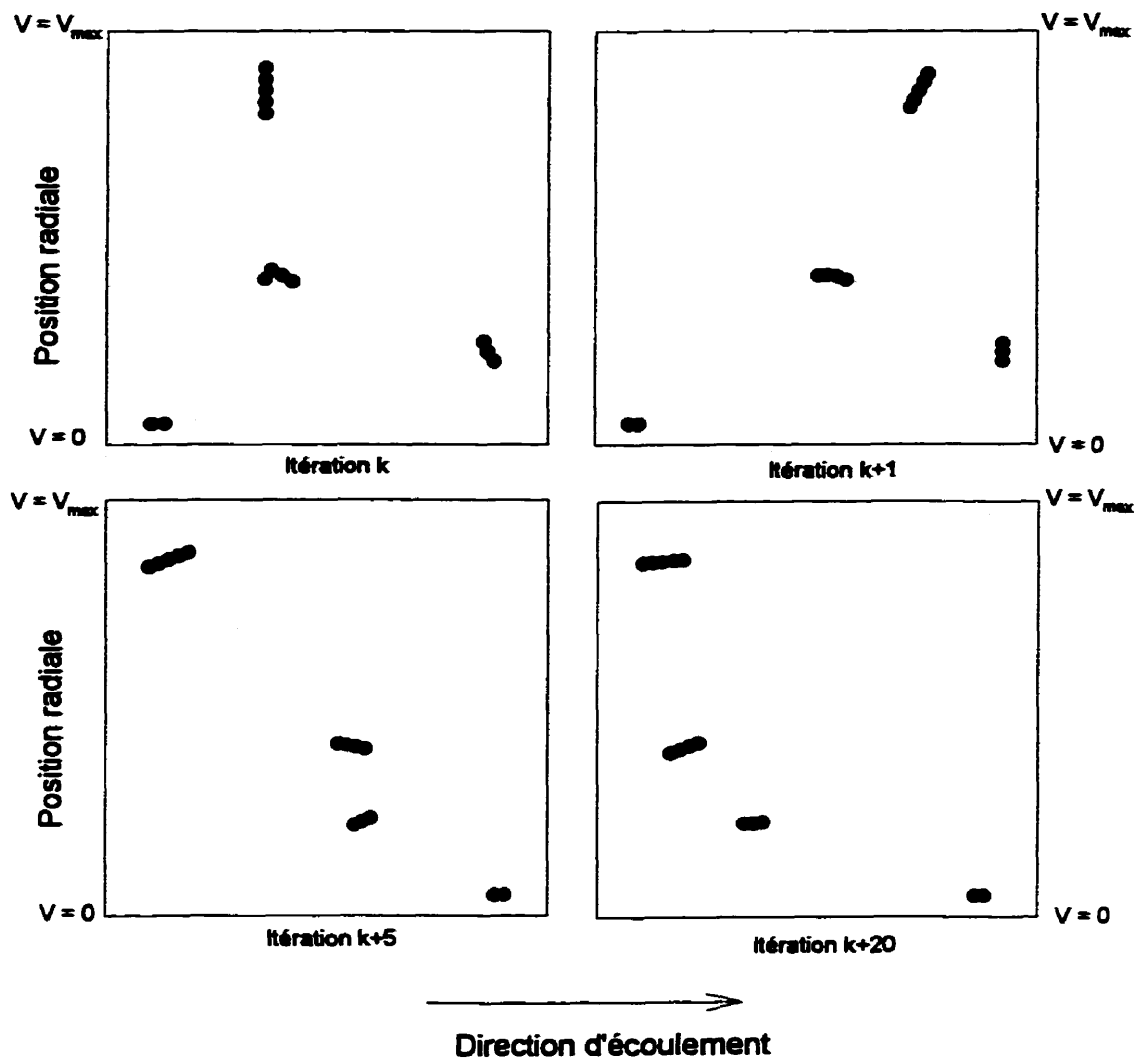


Figure 4.4 Simulation d'une suspension très diluée à 0.1 s^{-1} ($H \approx 0.5 \%$). Rappelons qu'il s'agit d'un écoulement en boucle, i.e. que les particules qui sortent du volume de mesure (selon la direction d'écoulement) sont ramenées à la même distance par rapport à l'axe $x = 0$.

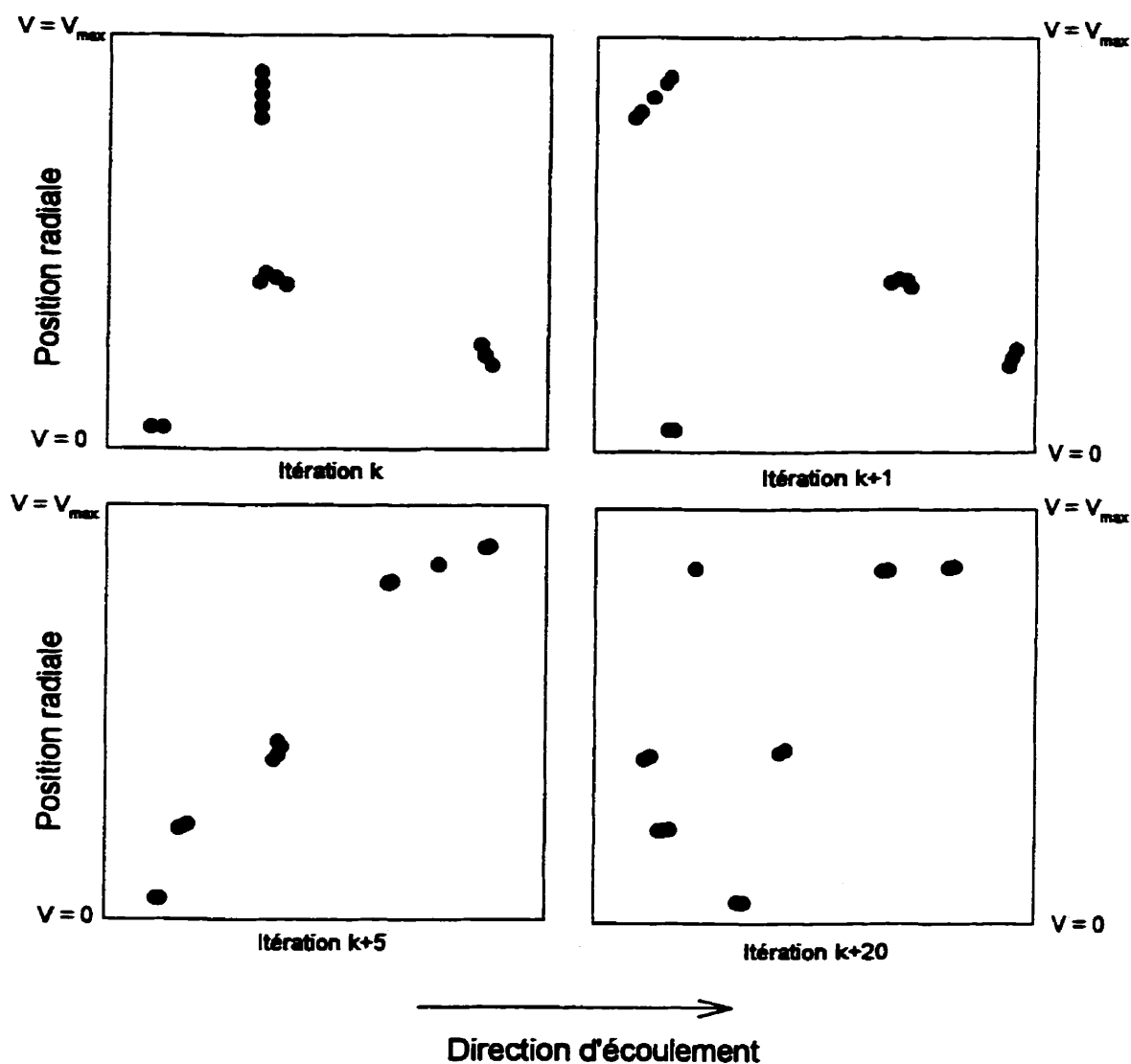


Figure 4.5 Simulation d'une suspension très diluée à 1 s^{-1} ($H \approx 0.5 \%$). Rappelons qu'il s'agit d'un écoulement en boucle, i.e. que les particules qui sortent du volume de mesure (selon la direction d'écoulement) sont ramenées à la même distance par rapport à l'axe $x = 0$.

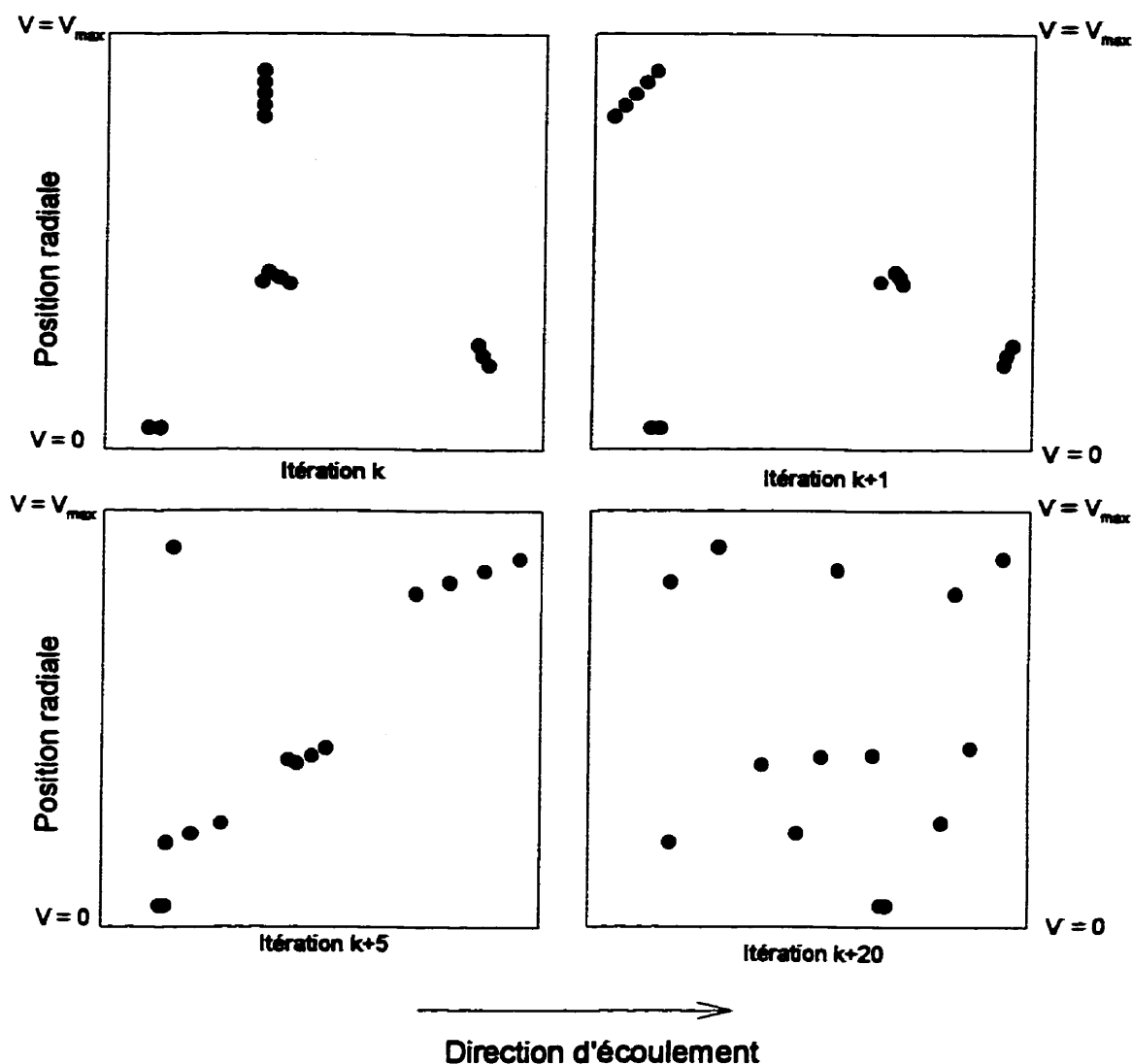


Figure 4.6 Simulation d'une suspension très diluée à 10 s^{-1} ($H \approx 0.5 \%$). Rappelons qu'il s'agit d'un écoulement en boucle, i.e. que les particules qui sortent du volume de mesure (selon la direction d'écoulement) sont ramenées à la même distance par rapport à l'axe $x = 0$.

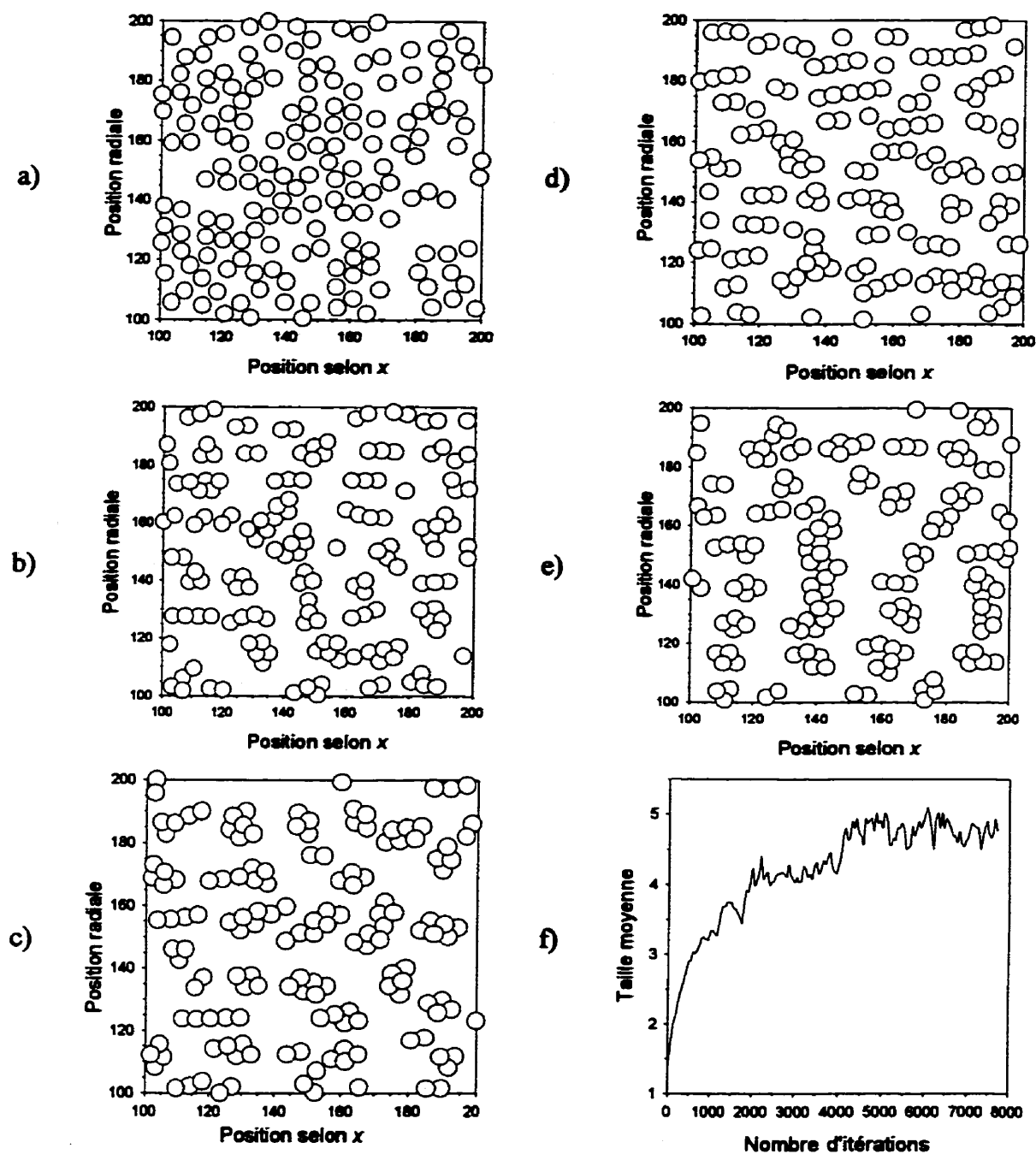


Figure 4.7 Simulations de la dynamique de formation des agrégats à 40 % d'hématocrite et 0.6 s^{-1} : a) arrangement initial, b) après 500 itérations, c) après 1500 itérations, d) après 2500 itérations et e) après 5000 itérations. f) Courbe de la taille moyenne des agrégats en fonction du nombre d'itérations. La surface représentée ici est de $100 \mu\text{m}$ sur $100 \mu\text{m}$.

Les figures 4.8 à 4.14 sont des exemples de simulations obtenues à différents taux de cisaillement. Ces figures permettent de distinguer les globules rouges faisant partie d'un agrégat (●) de ceux non agrégés (○), à l'état stationnaire⁶. À 0.01 s^{-1} (figure 4.8), la suspension reste presque complètement désagrégée et seuls de très petits agrégats sont formés. À 0.6 , 0.8 et 1 s^{-1} , l'agrégation est prédominante (figures 4.9 à 4.11) et il reste très peu de globules rouges non agrégés (en moyenne, moins de 5 %). La taille des agrégats est maximale à ces valeurs de cisaillement. Pour des valeurs de cisaillement plus élevées (figures 4.12 à 4.14), la désagrégation devient de plus en plus importante. Le pourcentage de globules rouges non agrégés augmente avec le cisaillement sans toutefois devenir aussi grand qu'à 0.01 s^{-1} . La répartition de la taille des agrégats de chacune de ces simulations est représentée sous la forme d'un histogramme à la figure 4.15. Les histogrammes correspondant à un faible taux d'agrégation ont l'allure d'une exponentielle décroissante, la majorité des agrégats étant de petite taille. Pour les taux de cisaillement où le niveau d'agrégation est plus élevé (0.6 , 0.8 et 1 s^{-1}), la taille ayant la plus forte probabilité d'occurrence est décalée vers la droite.

⁶ L'état stationnaire est atteint lorsque la taille moyenne des agrégats varie peu d'une itération à l'autre (variation $< \pm 5 \%$). Le nombre d'itérations nécessaire pour atteindre cet état diffère d'une simulation à l'autre.

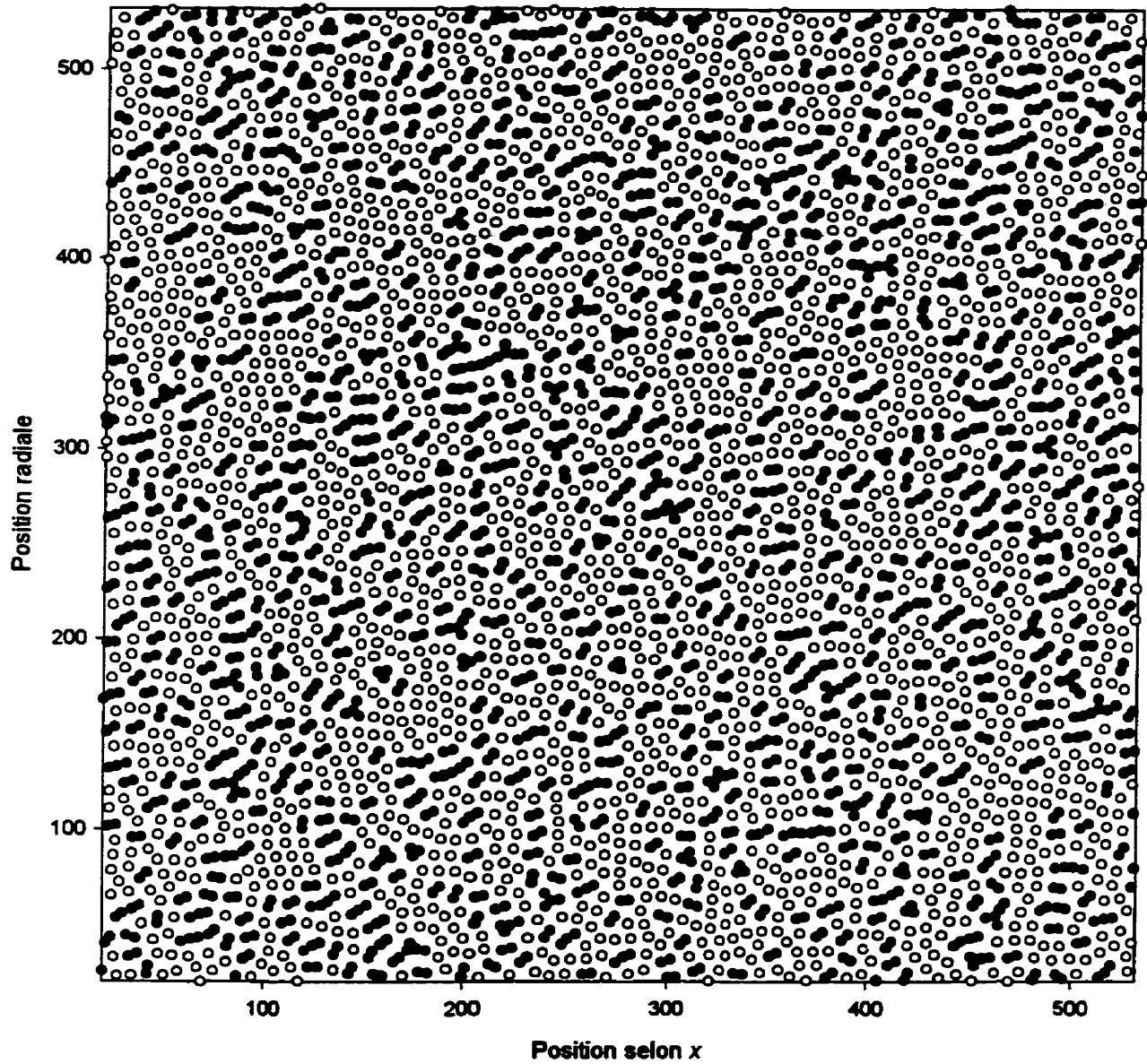


Figure 4.8 Simulation à 40 % d'hématocrite et à un taux de cisaillement de 0.01 s^{-1} (état stationnaire).

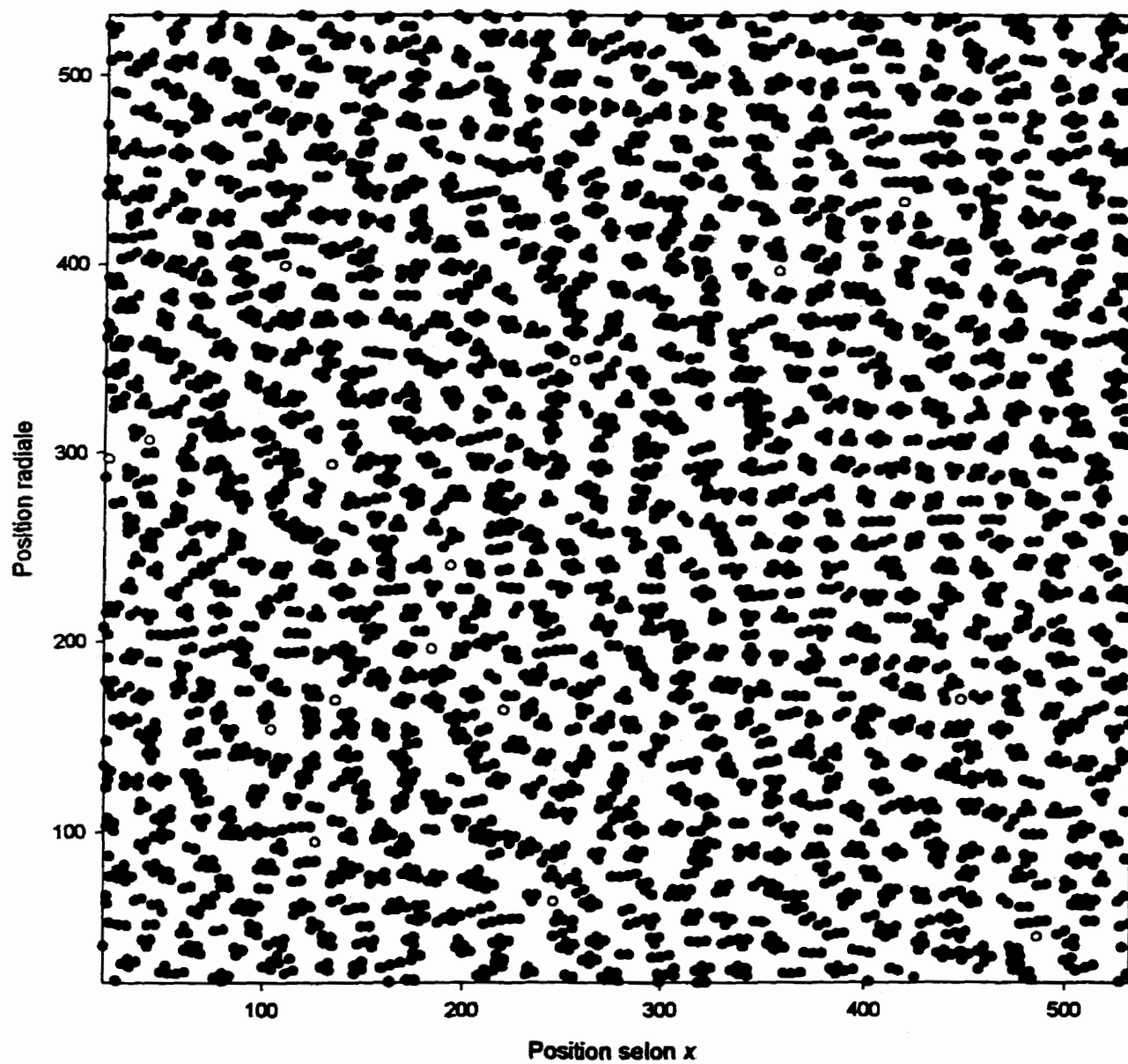


Figure 4.9 Simulation à 40 % d'hématocrite et à un taux de cisaillement de 0.6 s^{-1} (état stationnaire).

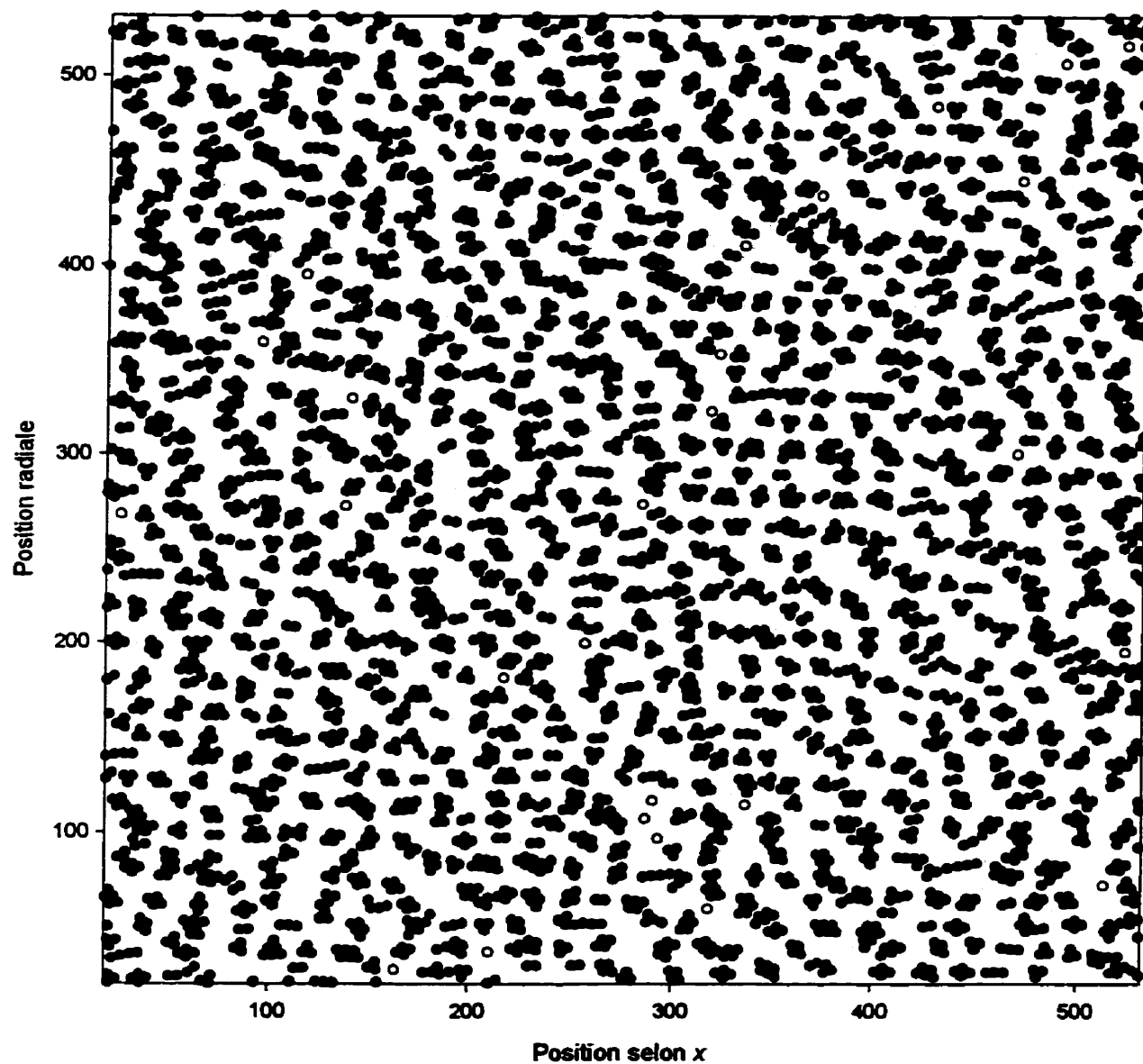


Figure 4.10 Simulation à 40 % d'hématocrite et à un taux de cisaillement de 0.8 s^{-1} (état stationnaire).

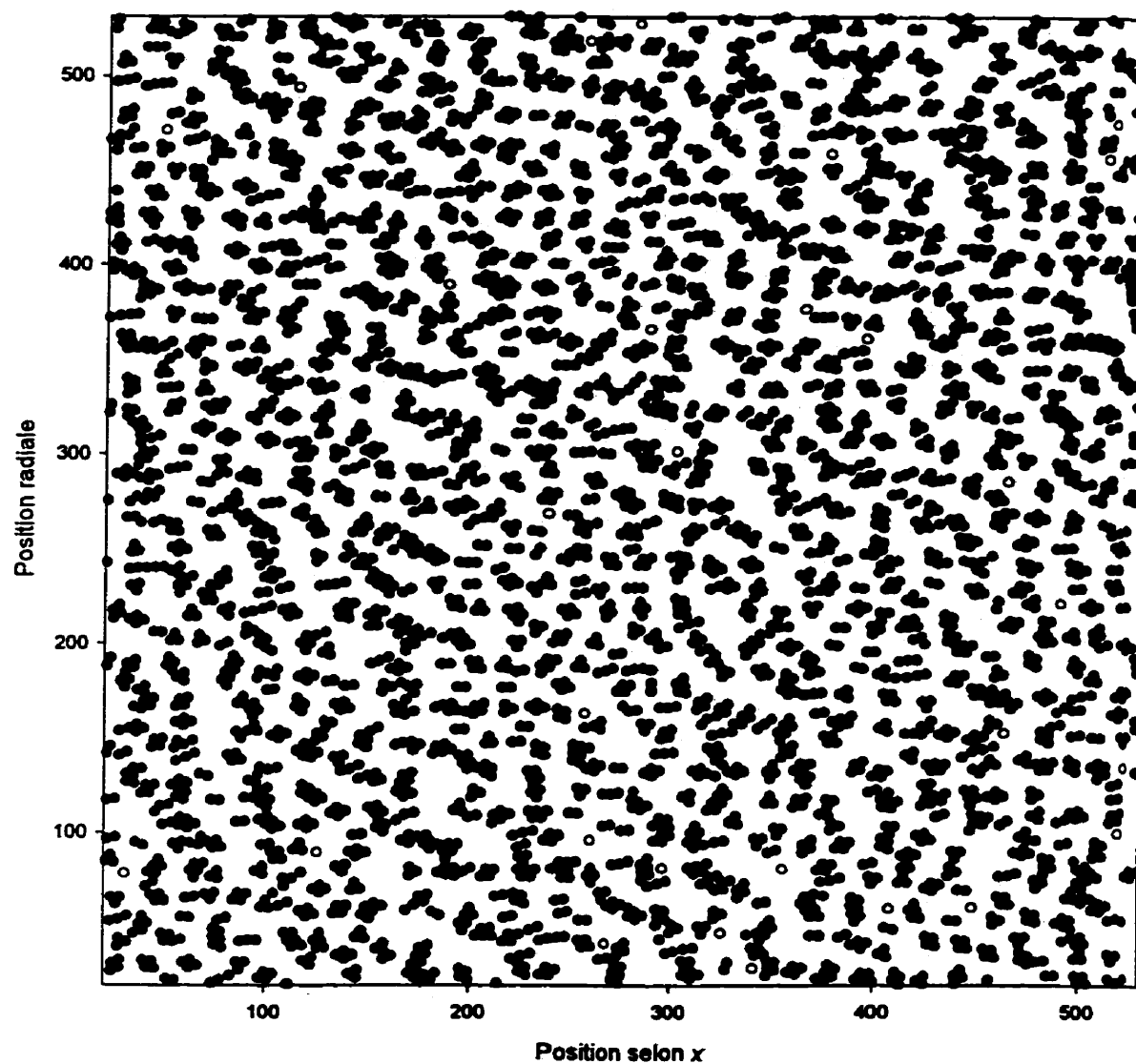


Figure 4.11 Simulation à 40 % d'hématocrite et à un taux de cisaillement de 1 s^{-1} (état stationnaire).

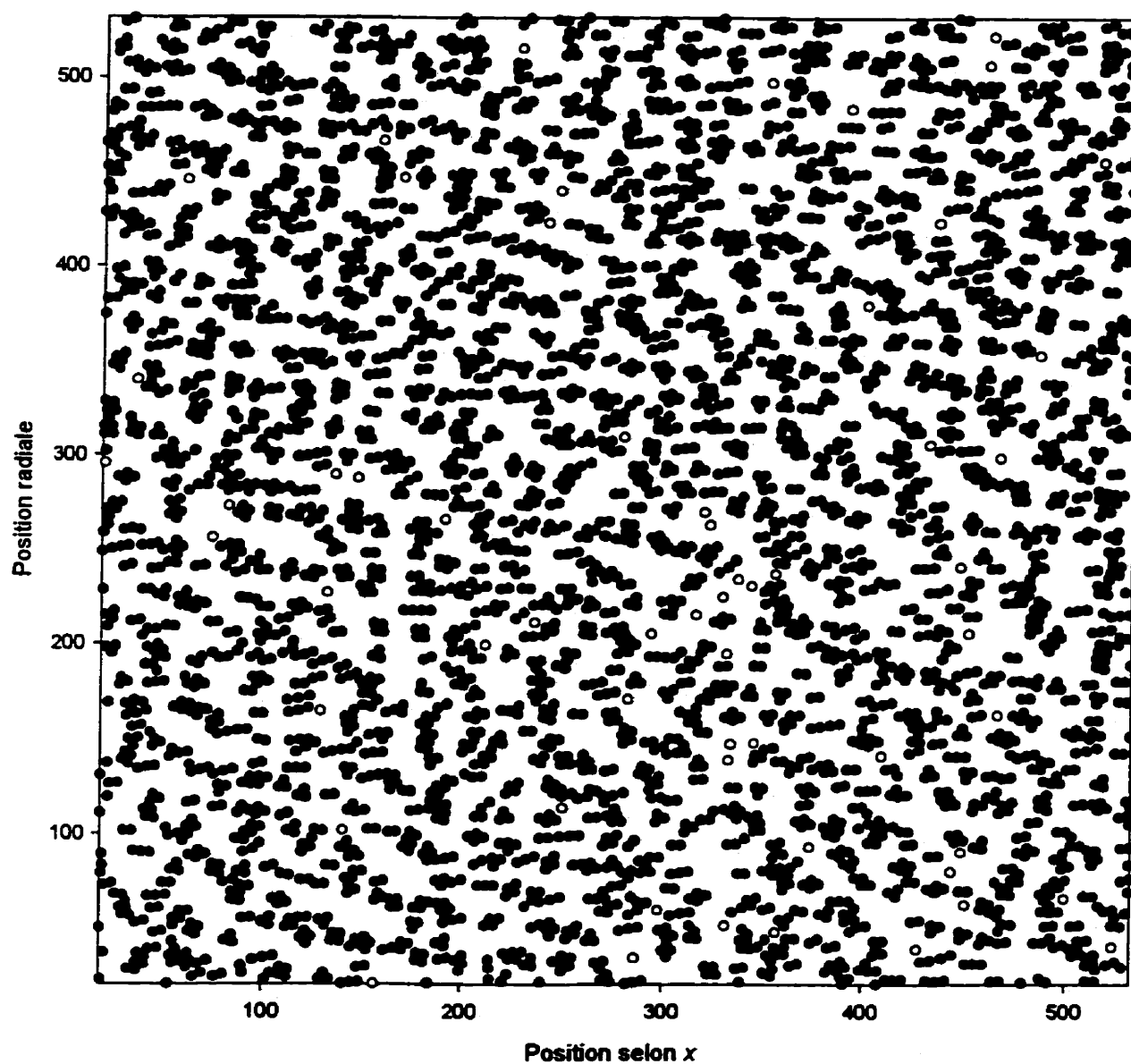


Figure 4.12 Simulation à 40 % d'hématocrite à un taux de cisaillement de 2 s^{-1} (état stationnaire).

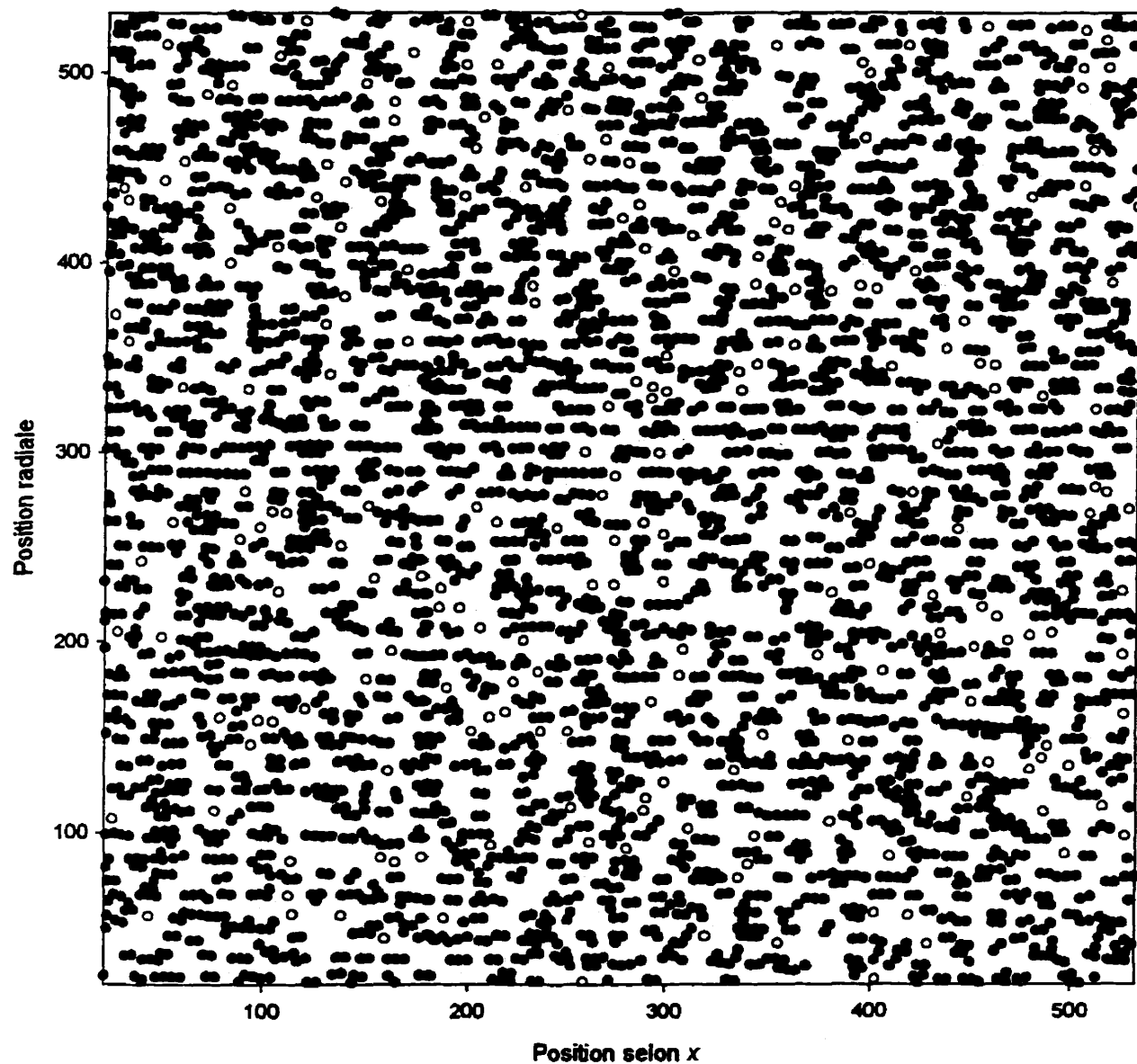


Figure 4.13 Simulation à 40 % d'hématocrite et à un taux de cisaillement de 4 s^{-1} (état stationnaire).

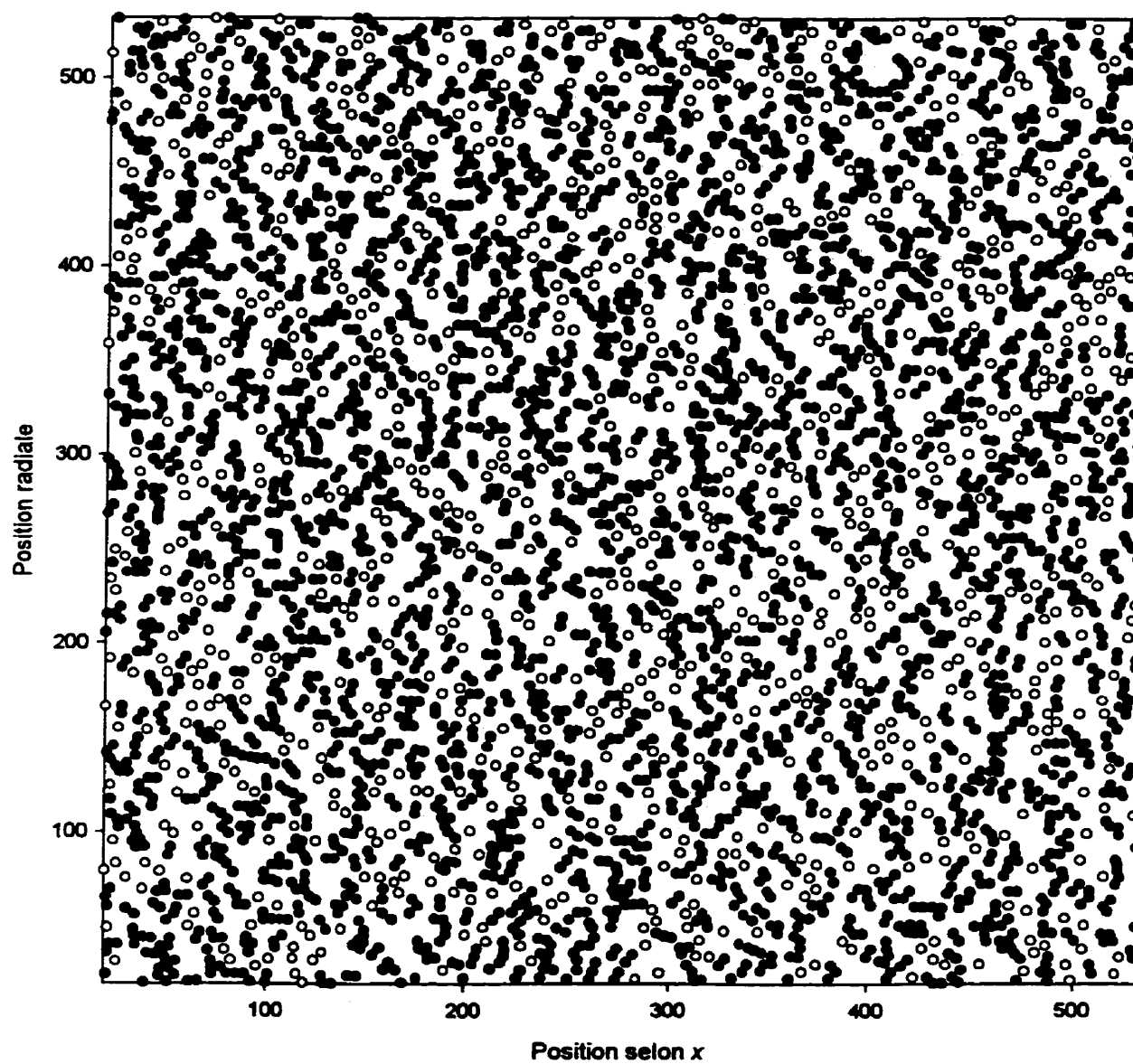


Figure 4.14 Simulation à 40 % d'hématocrite et à un taux de cisaillement de 10 s^{-1} (état stationnaire).

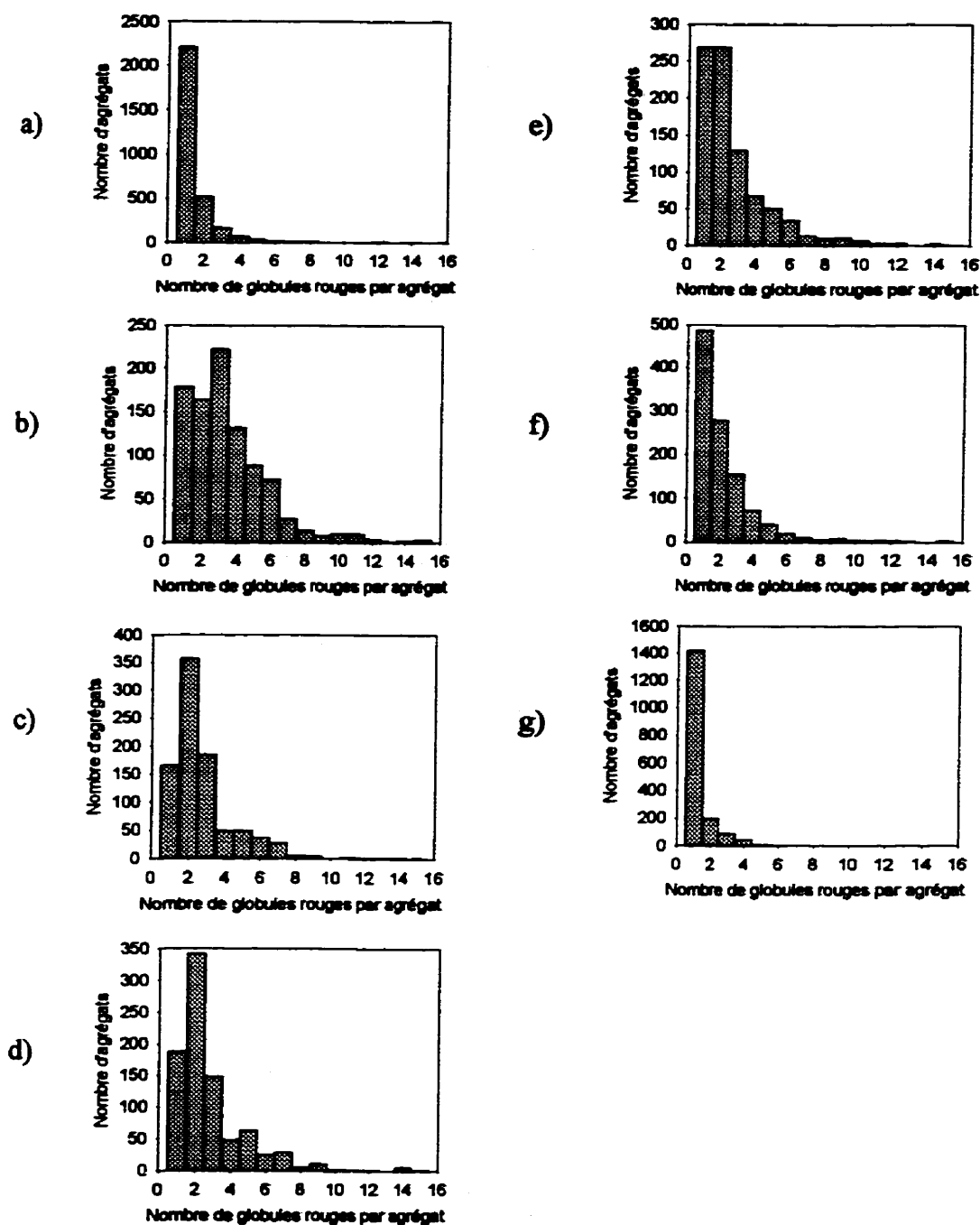


Figure 4.15 Histogramme des tailles des agrégats obtenus pour chaque simulation présentée aux figures 4.8 à 4.14 à des cisaillements de : a) 0.01 s^{-1} b) 0.6 s^{-1} c) 0.8 s^{-1} d) 1 s^{-1} e) 2 s^{-1} f) 4 s^{-1} et g) 10 s^{-1} . L'axe y correspond au nombre d'agrégats ayant la taille (nombre de globules rouges par agrégat) indiquée à l'axe des x.

Afin de mieux comparer les différentes simulations, la taille moyenne des agrégats, la variance du nombre de globules rouges par agrégat, la taille maximale, la dimension fractale des agrégats ainsi que la variance du nombre de globules rouges par voxel ont été calculées pour chacune des simulations. Ces courbes sont présentées en fonction du taux de cisaillement à la figure 4.16. Toutes les valeurs ont été moyennées sur cinq simulations. Chaque paramètre est minimal à faibles taux de cisaillement, croît jusqu'à atteindre un maximum et diminue par la suite. Le taux de cisaillement pour lequel le maximum est atteint diffère d'une courbe à l'autre. La taille moyenne et la dimension fractale sont maximales à 0.8 s^{-1} , la variance du nombre de particules par voxel est maximale à 1 s^{-1} , alors que la taille maximale et la variance du nombre de particules par agrégat sont maximales à 2 s^{-1} .

La figure 4.17 présente les résultats du calcul de puissance ultrasonore rétrodiffusée, effectué à 30 MHz, tel que décrit dans la section 4.2.6. La figure 4.17a a été obtenue pour une direction de propagation perpendiculaire à l'écoulement (y), et la figure 4.17b, pour une direction parallèle à l'écoulement (x). Pour chaque valeur de cisaillement, la moyenne de la puissance rétrodiffusée a été calculée sur 5 simulations. Pour une direction de propagation perpendiculaire à l'écoulement, la valeur maximale de puissance a été obtenue à 0.6 s^{-1} , alors que pour une direction de propagation parallèle, le maximum a été obtenu à 1 s^{-1} . Cependant, l'allure de ces deux courbes est différente pour des valeurs de cisaillement supérieures à 4 s^{-1} .

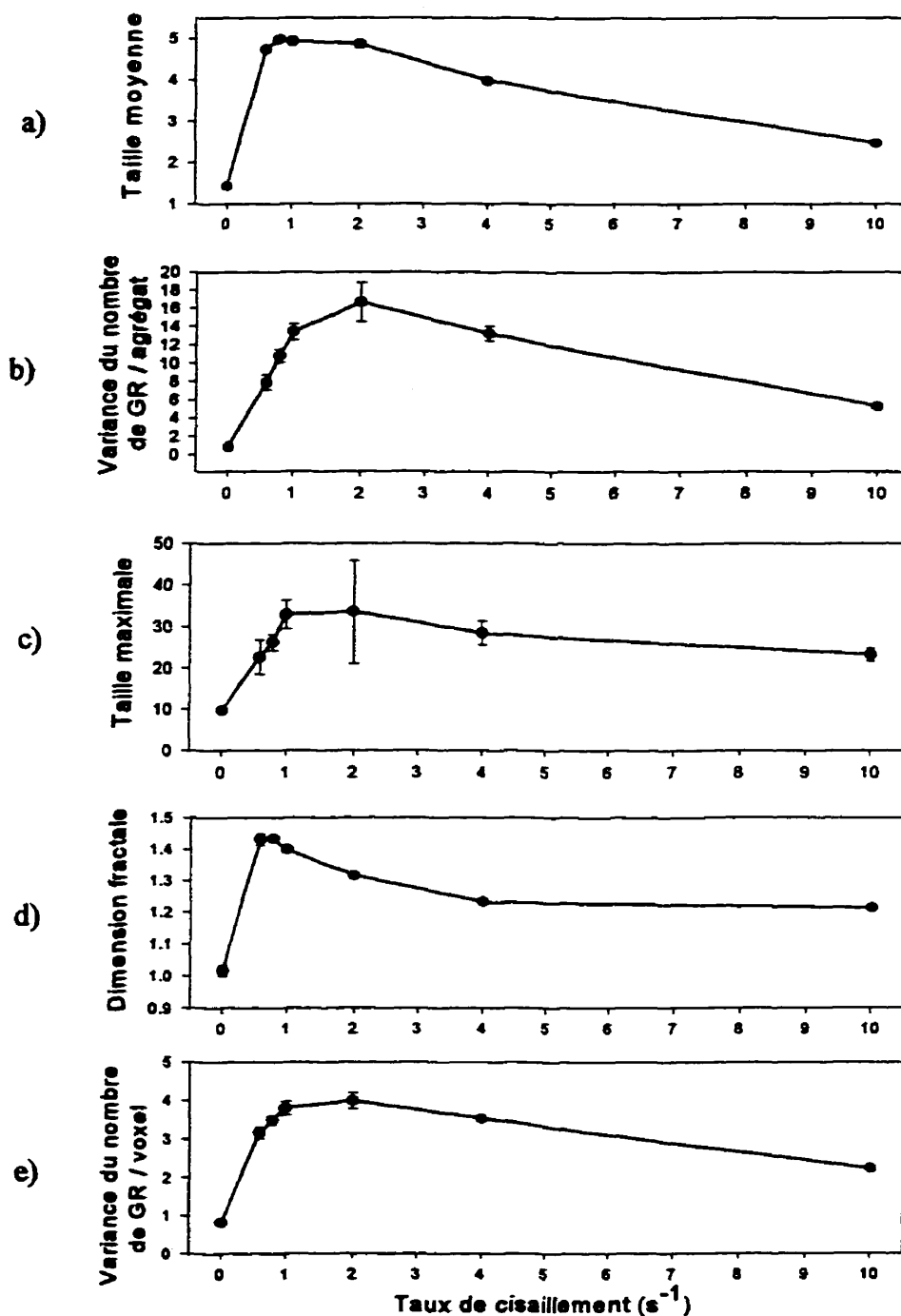


Figure 4.16 a) Taille moyenne des agrégats, b) variance du nombre de globules rouges (GR) par agrégat, c) taille maximale, d) dimension fractale des agrégats, e) variance du nombre de particules par voxel. Toutes les courbes sont présentées en fonction du taux de cisaillement et sous la forme moyenne \pm écart-type ($n=5$). L'écart-type peut être trop faible pour être visible sur les figures.

Lorsque la direction de propagation est perpendiculaire à l'écoulement, la puissance simulée est plus grande à 4 s^{-1} qu'à 2 s^{-1} . Pour la direction de propagation parallèle à l'écoulement, la puissance décroît avec le taux de cisaillement pour des valeurs supérieures à 1 s^{-1} .

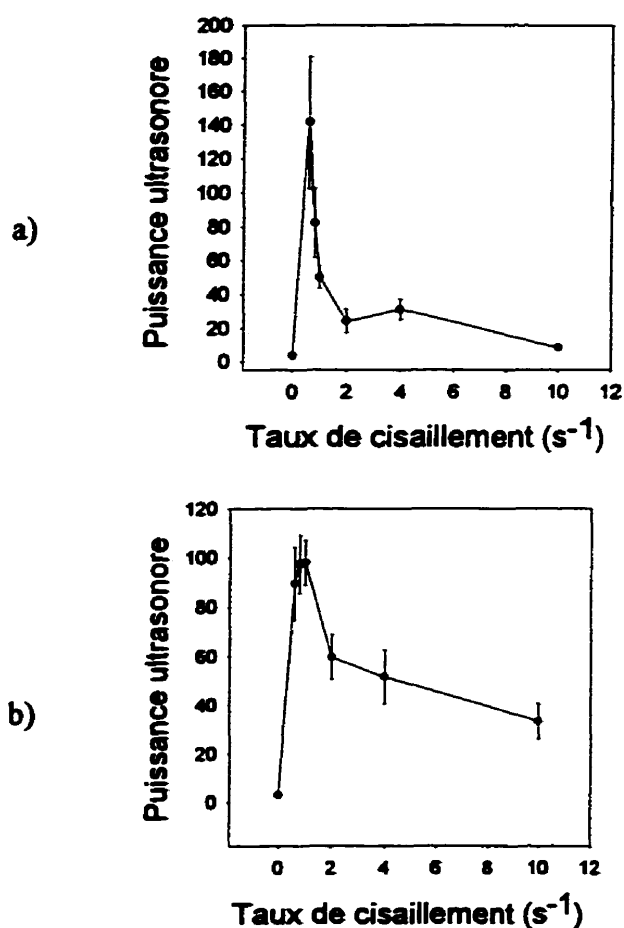


Figure 4.17 Puissance ultrasonore rétrodiffusée calculée à 30 MHz pour une direction de propagation a) selon y (perpendiculaire à l'écoulement) et b) selon x (parallèle à l'écoulement). Les puissances sont exprimées en valeurs relatives et sont présentées sous la forme moyenne \pm écart-type ($n=5$).

Les spectres de la fonction N obtenus pour chaque valeur de cisaillement sont présentés aux figures 4.18 et 4.19. La figure 4.18 représente la fonction $N(y)$, correspondant à une direction de propagation des ultrasons perpendiculaire à l'écoulement, et la figure 4.19 présente $N(x)$, obtenue pour une direction de propagation parallèle à l'écoulement. Pour toutes les courbes présentées, la moyenne a été calculée sur cinq simulations. Pour fins de comparaison, rappelons que la courbe théorique de cette fonction pour une suspension de particules non agrégées est présentée à la figure 3.8. Tous les spectres ont une amplitude minimale à basse fréquence. L'amplitude des spectres de $N(y)$ (figure 4.18) augmente avec la fréquence jusqu'à atteindre un maximum entre 50 et 200 MHz. La plupart des spectres présentent des oscillations pour des valeurs de fréquences plus élevées. À 0.01 s^{-1} , ces oscillations sont moins perceptibles. La position et l'amplitude du premier pic varie selon le taux de cisaillement. L'amplitude maximale du spectre a été obtenue à 4 s^{-1} . Le spectre dont le maximum a été obtenu à la fréquence la plus basse correspond à 0.6 s^{-1} . Au contraire, celui qui se produit à la fréquence la plus élevée a été obtenu à 10 s^{-1} . L'allure des spectres de la fonction $N(x)$ (figure 4.19) est plus uniforme pour différentes valeurs de cisaillement. Entre 0.6 s^{-1} et 4 s^{-1} , les oscillations de $N(x)$ sont relativement stables en fonction de la fréquence. À 0.01 s^{-1} et à 10 s^{-1} , les oscillations des spectres sont moins bien définies.

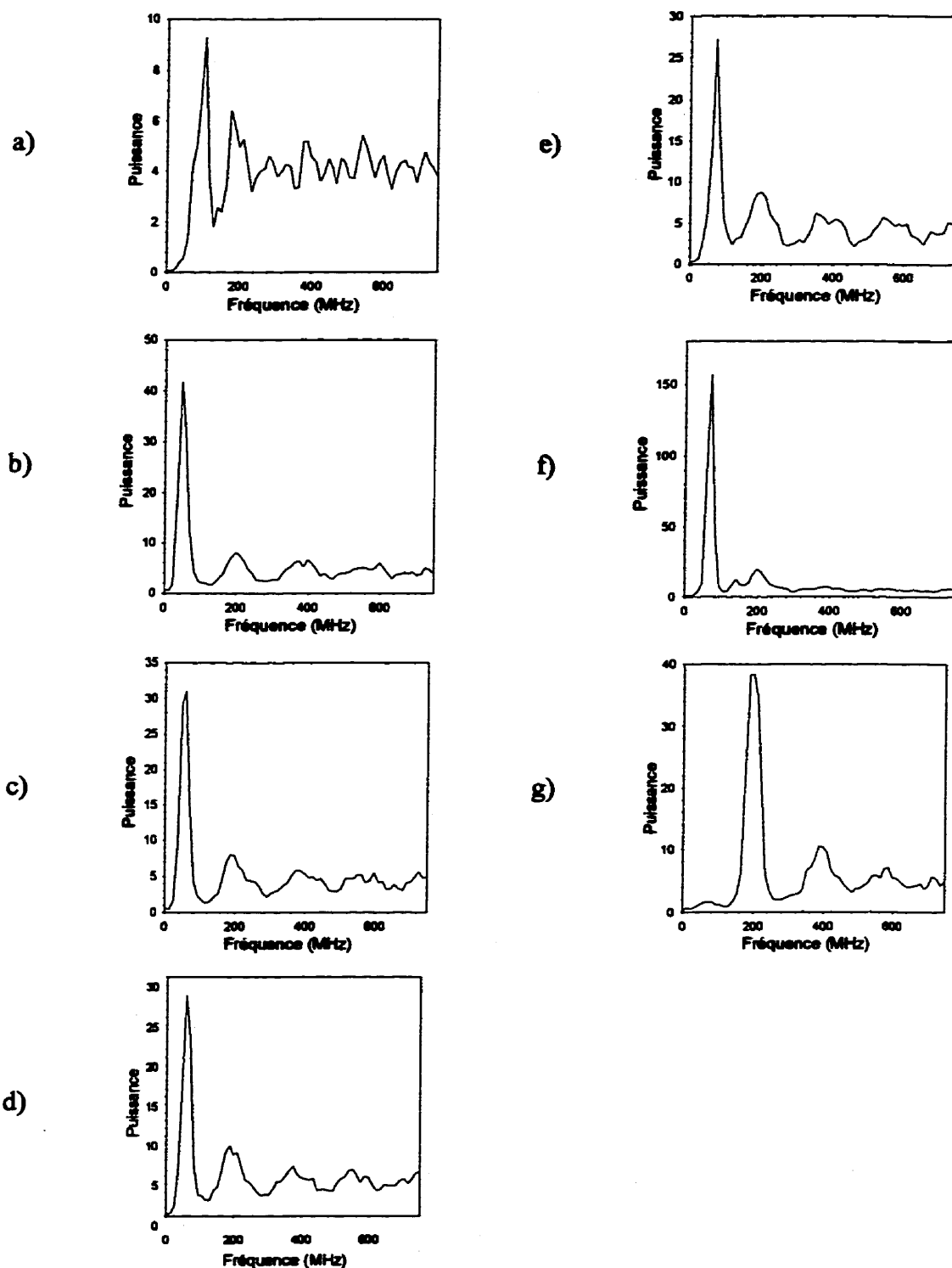


Figure 4.18 Spectres de la fonction de densité microscopique $N(y)$, moyennés sur 5 simulations, à a) 0.01 s^{-1} b) 0.6 s^{-1} c) 0.8 s^{-1} d) 1 s^{-1} e) 2 s^{-1} f) 4 s^{-1} et g) 10 s^{-1} .

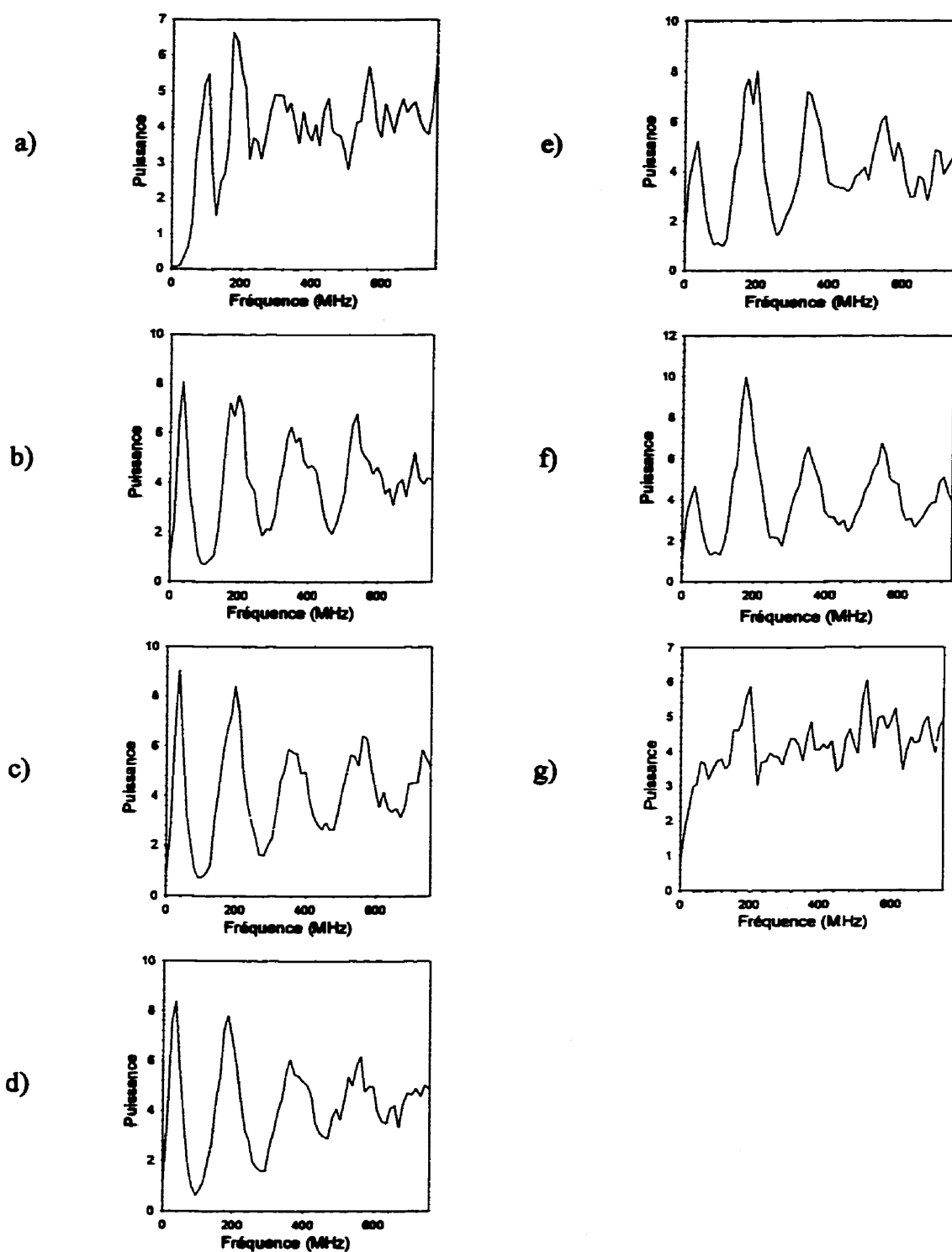


Figure 4.19 Spectres de la fonction de densité microscopique $N(x)$, moyennés sur 5 simulations, à a) 0.01 s^{-1} b) 0.6 s^{-1} c) 0.8 s^{-1} d) 1 s^{-1} e) 2 s^{-1} f) 4 s^{-1} et g) 10 s^{-1} .

4.4 Discussion

Les résultats présentés dans ce chapitre confirment la validité de notre modèle de simulation de l'agrégation érythrocytaire et de la puissance ultrasonore. Cette approche a la particularité de considérer chaque globule rouge plutôt que de traiter chaque agrégat de globules rouges comme un diffuseur de taille supérieure. Cela comporte l'avantage de pouvoir étudier plus spécifiquement l'effet de l'arrangement spatial sur la puissance ultrasonore plutôt que de considérer seulement l'effet de la taille du diffuseur. La connaissance de la position de chacune des particules permet d'évaluer la taille et la morphologie des diffuseurs à différents niveaux d'agrégation.

Les figures 4.4 à 4.6 nous permettent de mieux comprendre l'effet du taux de cisaillement sur le comportement d'un agrégat isolé. À 0.1 s^{-1} , les forces d'agrégation sont prédominantes par rapport à l'effet du flot. En effet, le flot ne cause pas de désagrégation, mais entraîne l'alignement des agrégats selon l'écoulement. À 1 s^{-1} , il y a désagrégation et le comportement rhéologique de l'agrégat dépend de son orientation et de sa taille. Ces observations sont en accord avec les expérimentations de Goldsmith et al. [123] qui ont noté la déformation, la rotation et l'alignement des rouleaux de globules rouges à très faibles hématocrites ($< 2 \%$). La dernière simulation, réalisée à un taux de cisaillement beaucoup plus grand (10 s^{-1}), démontre une désagrégation importante. Le comportement d'une suspension dense de particules en fonction du taux de cisaillement serait toutefois

beaucoup plus complexe, comme il est discuté dans ce qui suit. Dans un tel cas, chaque érythrocyte subit l'influence de tous les autres érythrocytes qui l'entourent, ce qui, comparativement au cas d'agrégats isolés, a un effet considérable sur son déplacement.

Les figures 4.8 à 4.14 montrent des exemples de simulations à différents taux de cisaillement. On peut voir que l'organisation spatiale des agrégats varie avec le cisaillement. À 0.01 s^{-1} (figure 4.8), la suspension reste presque complètement désagrégée en raison de la faible probabilité de collisions entre les particules (73% des globules rouges ne font pas partie d'un agrégat). En effet, les forces de répulsion sont importantes par rapport à l'effet du flot dans ce cas. Les particules ont tendance à se repousser et à se répartir de façon ordonnée dans l'espace. Il y a donc peu de collisions entre les globules rouges, celles-ci étant nécessaires pour que les forces d'adhésion interviennent. Au contraire, pour les valeurs de cisaillement entre 0.6 et 1 s^{-1} (figure 4.9 à 4.11), l'agrégation prédomine. Dans ce cas, les forces de cisaillement sont plus importantes que les forces de répulsion, ce qui provoque un plus grand nombre de collisions entre les particules. Dans ces conditions, les particules qui entrent en collision ont tendance à s'agréger puisque les forces de désagrégation (forces du flot et forces de répulsion) ne sont pas suffisamment élevées. Pour des valeurs de cisaillement plus élevées (figure 4.14), il se produit toujours de nombreuses collisions entre les particules. Toutefois, les agrégats se brisent rapidement et proportionnellement aux forces de cisaillement du flot qui sont importantes par rapport aux forces d'adhésion.

La simulation obtenue à 4 s^{-1} (figure 4.13) présente un aspect intéressant. On peut observer que de nombreux agrégats sont orientés selon l'axe x , soit dans la direction de l'écoulement. Cette observation a déjà été faite par le groupe de Goldsmith et al. pour une suspension très diluée de globules rouges [123]. Il est intéressant de noter qu'il semble possible d'avoir un tel arrangement même à 40 % d'hématocrite. D'après nos résultats de simulations, ce type d'arrangement survient pour un équilibre de forces particulier. En effet, l'orientation des agrégats avec le flot se produit à un taux de cisaillement plus élevé que celui pour lequel on observe le maximum d'agrégation érythrocytaire. Dans les conditions de cisaillement où le niveau d'agrégation est maximal, l'effet du cisaillement n'est pas suffisant pour aligner les agrégats avec le flot. Au contraire, à 4 s^{-1} , l'effet du flot est plus important, de façon à former des agrégats en rouleaux qui s'alignent avec le flot. Toutefois, cet effet disparaît avec une élévation plus importante du taux de cisaillement, le flot ayant alors pour effet de désagréger les particules.

Les figures 4.8 à 4.14 ainsi que la figure 4.16 indiquent clairement que l'agrégation érythrocytaire est prédominante autour de $0.6, 0.8 \text{ s}^{-1}$. Ces résultats sont en accord avec des mesures expérimentales qui ont montré que le maximum d'agrégation correspond à des valeurs intermédiaires de cisaillement [34,63,122]. Il est intéressant de constater que toutes les courbes de la figure 4.16 suivent la même tendance. La courbe obtenue en 4.14e est en accord avec la littérature puisque la variance de la concentration locale des globules rouges augmente avec l'agrégation [37,71,78]. Chacun des autres paramètres semble également être un bon indicateur du niveau d'agrégation. Ces courbes nous

indiquent que lorsque l'agrégation est maximale, la taille des agrégats est plus grande et leur structure est plus compacte. À notre avis, aucun de ces paramètres pris isolément peut parfaitement expliquer les variations de puissance ultrasonore. De plus, nous verrons dans ce qui suit que l'effet de l'agrégation érythrocytaire sur la puissance ultrasonore est fonction de l'angle d'insonification.

Le comportement de la puissance rétrodiffusée simulée semble légèrement différent selon la direction de propagation de l'onde acoustique (figure 4.17). Pour une direction de propagation selon y , la puissance augmente légèrement à 4 s^{-1} , alors que la littérature prédit plutôt une baisse de la puissance avec l'augmentation du cisaillement [42,83,118]. Ces résultats peuvent être expliqués en observant plus attentivement l'allure de la fonction de densité microscopique $N(y)$ (figure 4.18) et les figures 4.8 à 4.14. Rappelons d'abord que selon notre modèle de simulation, la fonction N qui est utilisée pour calculer la puissance ultrasonore est déterminée par le nombre de particules dans une tranche de $0.5 \mu\text{m}$ d'épaisseur et de $512 \mu\text{m}$ de largeur. Dans ces conditions, la fonction N peut présenter des variations importantes si les agrégats sont ordonnés de façon régulière. La figure 4.20 présente la variance du vecteur N , telle que définie pour le calcul de puissance (variance du nombre de particules par voxel rectangulaire de $0.5 \mu\text{m}$ sur $512 \mu\text{m}$), pour les deux directions de propagation. La variance de $N(y)$ (figure 4.20a) est beaucoup plus élevée à 4 s^{-1} , ce qui, selon nous, est attribuable à l'alignement des particules selon x à cette valeur de cisaillement. En effet, on peut observer qu'à 4 s^{-1} (figure 4.13), les agrégats ont la forme de rouleaux et sont majoritairement alignés avec le flot (selon x).

Puisque les agrégats sont régulièrement répartis selon l'autre axe à 4 s^{-1} , la variance du vecteur $N(x)$ (figure 4.20b) n'est pas affectée par ces agrégats anisotropes. Ce comportement de la fonction N explique, selon nous, la valeur de puissance plus élevée à 4 s^{-1} pour une direction de propagation selon y .

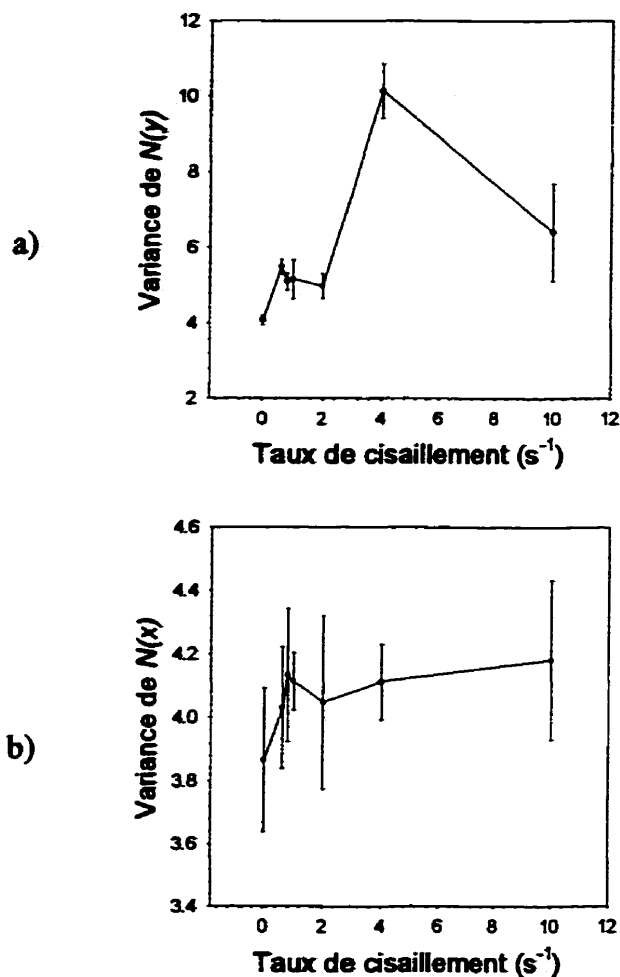


Figure 4.20 Variance de la fonction de densité microscopique N pour des tranches de
 a) $0.5 \mu\text{m}$ selon y sur $512 \mu\text{m}$ selon x b) $0.5 \mu\text{m}$ selon x sur $512 \mu\text{m}$ selon y . Les valeurs sont exprimées sous la forme moyenne \pm écart-type ($n=5$).

Les résultats présentés à la figure 4.17b semblent en meilleur accord avec les résultats expérimentaux qui prédisent une chute de la puissance rétrodiffusée avec l'augmentation du taux de cisaillement [42,83,118]. Cependant, l'anisotropie observée dans nos simulations est en accord avec les résultats expérimentaux de Allard et al. [119] qui suggèrent que le comportement de la puissance en fonction du taux de cisaillement est affecté par l'angle d'insonification, en raison de la structure macroscopique des agrégats. L'angle d'insonification pourrait expliquer la disparité entre les résultats de simulations présentés à la figure 4.17 et certains résultats présentés dans la littérature [42,117,118]. Les résultats de notre groupe (Cloutier et al. [42]) ont, par exemple, été obtenus en positionnant la sonde à 45° par rapport à la direction d'écoulement. De plus, plusieurs de ces expérimentations ont été effectuées dans un tube cylindrique, ce qui induit probablement une organisation différente des globules rouges dans l'espace.

Nos résultats suggèrent donc que la puissance rétrodiffusée n'est pas toujours proportionnelle à la variance du nombre de particules par voxel. Le calcul de la variance de la concentration locale des globules rouges était limité, dans cette étude, à une taille relativement grande des voxels, correspondant à une fréquence acoustique basse (5 MHz). Ceci limite les comparaisons avec la puissance rétrodiffusée, calculée à 30 MHz. Il est tout de même possible de conclure que le calcul de la variance à l'aide de voxels cubiques ne varie pas selon l'angle. Selon nous, le calcul de la variance basé sur des voxels cubiques rendrait impossible la détection de variation angulaire de la puissance. De toute évidence, d'après les figures 4.16e et 4.20, la géométrie des voxels peut influencer grandement le

calcul de la variance. Ces résultats semblent tout de même partiellement en accord avec la théorie unifiée de Mo et Cobbold [71], où le volume sanguin est subdivisé en des tubes élémentaires, parallèles à la direction d'écoulement. La subdivision des tubes élémentaires en voxels cubiques est une simplification qui peut être faite si la variance du nombre de particules dans chaque voxel est constante sur l'ensemble du volume de mesure. Nous croyons que dans des conditions d'écoulement équivalentes à celles de la simulation à 4 s^{-1} , la subdivision des tubes élémentaires en voxels ne permet pas de déceler les anisotropies macroscopiques.

En étudiant plus attentivement les spectres présentés aux figures 4.18 et 4.19, il nous est possible de mieux comprendre l'effet du niveau d'agrégation érythrocytaire sur le spectre de la fonction de densité microscopique. D'abord, la position du premier pic semble dépendre de la taille des agrégats. En effet, plus la taille moyenne des agrégats est élevée, plus la position de ce pic se rapproche de l'origine. Toutefois, l'amplitude maximale du spectre n'est pas obtenue au maximum d'agrégation, mais plutôt à 4 s^{-1} pour $N(y)$, pour les raisons que nous avons mentionnées plus haut. L'amplitude des oscillations des spectres de $N(x)$ est beaucoup plus stable en fonction de la fréquence et pour différents taux de cisaillement. Cela s'explique par le fait que la fonction $N(x)$ n'est pas influencée par l'alignement des agrégats avec le flot. Notons également que le spectre de la fonction N (pour les deux directions de propagation) calculé à 0.01 s^{-1} se rapproche du bruit blanc, puisque les particules sont disposées de façon presque aléatoire. Le comportement spectral de la fonction de densité microscopique est très complexe, et l'effet de l'agrégation

érythrocytaire sur cette fonction n'a jamais été étudié à ce jour. Des analyses plus approfondies seront nécessaires pour mieux comprendre l'effet de l'agrégation des globules rouges sur cette fonction.

En résumé :

1) L'approche de simulation donne de très bons résultats pour modéliser différents niveaux d'agrégation érythrocytaire. L'évolution du niveau d'agrégation en fonction du taux de cisaillement semble en accord avec certains résultats expérimentaux.

2) Le comportement de la puissance est dépendant de l'angle d'insonification, de l'organisation spatiale, de la taille et de la structure des agrégats.

3) Le calcul de la puissance ultrasonore basé sur la variance du nombre de particules par voxel n'est pas toujours valide en présence d'agrégation érythrocytaire.

En conclusion, cette approche de modélisation présente beaucoup d'intérêt pour modéliser l'agrégation érythrocytaire. Elle permet d'étudier l'effet de l'arrangement spatial, de la taille et de la structure des agrégats sur la puissance rétrodiffusée et la fonction de densité microscopique N . Bien sûr, cette approche comporte des limitations. Par exemple, la forme des globules rouges est approximée par un disque. Cette structure défavorise probablement la formation d'agrégats ayant la forme d'un rouleau, puisqu'il n'y a aucune direction privilégiée à la formation d'un lien entre deux particules. Ceci pourrait être amélioré dans le futur. Cette approche pourrait également être implantée en trois dimensions, afin de mieux modéliser le milieu sanguin. Il serait intéressant d'utiliser cette

approche pour étudier le comportement de l'agrégation érythrocytaire dans un flot cylindrique simulant un vaisseau sanguin, d'étudier l'effet de l'hématocrite ou encore l'hyperagrégation.

Chapitre V : Discussion

5.1 Discussion générale

Ce mémoire a permis de développer un nouveau modèle de simulation du signal ultrasonore. Il s'agit d'une approche système qui considère à la fois les caractéristiques du transducteur et celles des globules rouges. Cette approche permet d'étudier spécifiquement l'effet de la taille, de la forme ou de l'arrangement spatial des globules rouges, ainsi que de la fréquence ultrasonore. Pour la première fois, les résultats de simulations reproduisent avec précision les mesures expérimentales. Le modèle permet d'obtenir la relation entre la puissance rétrodiffusée et le carré du volume des particules non agrégées, ainsi que de la variation de la puissance rétrodiffusée proportionnelle à la quatrième puissance de la fréquence ultrasonore, tel que prédit dans la littérature. Le modèle de simulation permet également de modéliser le comportement non-Rayleigh du signal ultrasonore lorsque la taille du diffuseur est importante par rapport à la longueur d'onde du signal.

Une approche théorique de modélisation de la fonction de densité microscopique a également été développée pour des particules non agrégantes. Cette fonction caractérise l'organisation spatiale des globules rouges dans le sang. L'approche théorique n'a été développée qu'en 1D, mais permet de mieux comprendre les variations de la fonction de densité microscopique avec la fréquence. En effet, l'approche théorique du facteur

d'emballage néglige cet aspect et n'est valide qu'à basse fréquence. Puisque de plus en plus d'études visent à développer de nouveaux systèmes d'ultrasons à haute fréquence, il est important de mieux comprendre le comportement de l'onde acoustique dans ces conditions.

Une approche de modélisation de l'agrégation érythrocytaire a également été développée dans le cadre de ce projet de maîtrise. Le déplacement des globules rouges est modélisé en fonction des conditions d'écoulement, des forces de répulsion électrostatique et des forces d'adhésion. Cette approche est très intéressante, car elle permet de prédire le niveau d'agrégation érythrocytaire sous différentes conditions d'écoulement et de prédire comment sont affectées la taille, la forme et la structure des agrégats. Cette approche a permis de mettre en évidence l'effet de l'agrégation érythrocytaire sur l'arrangement spatial des globules rouges. Il s'agit de la première approche de modélisation qui permet d'étudier l'effet de l'agrégation sur la fonction de densité microscopique qui caractérise l'organisation des particules.

Un écoulement de Couette (plan-plan) à différents taux de cisaillement a été modélisé dans cette étude. Le niveau d'agrégation ainsi que la puissance ultrasonore obtenus sont maximums autour de 0.8 s^{-1} . Alors que le niveau d'agrégation diminue graduellement avec l'augmentation du taux de cisaillement, le comportement de la puissance rétrodiffusée semble également dépendre de l'angle d'insonification. En effet, même si l'agrégation érythrocytaire est moins importante, l'alignement des agrégats avec

l'écoulement peut causer une hausse de la puissance rétrodiffusée. De plus, la relation entre la puissance et la variance de la concentration locale des globules rouges ne semble pas toujours valide. La relation entre la variance de la concentration locale et le taux de cisaillement est dépendante de la géométrie des voxels utilisée. Finalement, la fonction de densité microscopique est très sensible au niveau d'agrégation érythrocytaire. Nos résultats de simulations montrent que le spectre de la fonction de densité microscopique diffère selon le taux de cisaillement en raison des variations du niveau d'agrégation érythrocytaire.

Nos résultats démontrent l'intérêt de poursuivre ce type de simulation. En effet, de nouvelles simulations seraient nécessaires pour mieux comprendre l'effet de l'agrégation érythrocytaire sur la fonction de densité microscopique. Il serait particulièrement intéressant de développer le modèle en trois dimensions afin de mieux modéliser l'écoulement sanguin. L'effet de la fréquence, de l'angle d'insonification ou d'un écoulement dans un cylindre sont d'autres aspects qu'il serait intéressant d'investiguer. De plus, il serait intéressant de simuler l'hyperagrégation érythrocytaire associée à des conditions pathologiques.

5.2 Intérêt clinique de l'agrégation érythrocytaire

Le développement d'un outil de diagnostic basé sur les ultrasons permettant de connaître le niveau d'agrégation érythrocytaire présente beaucoup d'intérêt. En effet, les

autres méthodes proposées, comme la réflexion de la lumière, ne permettent que des mesures *in vitro* dans un instrument de mesure. La technique ultrasonore, par contre, permet des mesures *in vivo* puisque les ultrasons se propagent dans les tissus humains. De récentes études démontrent l'importance du phénomène d'agrégation érythrocytaire dans le développement de certaines pathologies ou problèmes hémodynamiques.

Le phénomène d'agrégation est généralement associé à une augmentation de la viscosité sanguine qui tend à ralentir l'écoulement. L'augmentation du degré d'agrégation érythrocytaire peut produire une acidité locale, ce qui endommage les cellules endothéliales [32,46]. Il s'agit d'un cercle vicieux puisque la diminution du flux sanguin et l'acidité conduisent à leur tour à une augmentation de l'agrégation érythrocytaire, ce qui peut conduire à un arrêt complet du flot [46]. L'incapacité de briser un agrégat peut conduire à l'obstruction des micro-vaisseaux et favoriser la thrombose, voire l'ischémie. Le thrombus formé dans un écoulement lent (surtout dans les veines) est généralement riche en fibrine et en globules rouges (*red thrombus*). En plus de son importance au niveau de la formation de ce type de thrombus, l'agrégation érythrocytaire pourrait aussi avoir un effet indirect sur les plaquettes, impliquées dans la formation de thrombus dans les artères, où la vitesse d'écoulement est plus grande (*white thrombus*) [32].

Le niveau d'agrégation varie considérablement chez les patients souffrant d'hypercholestérolémie, d'hyperlipidémie, de diabète, d'hypertension, de problèmes rénaux, d'infarctus du myocarde ou d'infarctus cérébral [6].[24,39] Le développement d'un outil

permettant d'identifier le niveau d'agrégation chez un individu permettrait donc d'effectuer un contrôle peu coûteux des conditions d'écoulement du flux sanguin.

Références

- [1] M. Doi and D. Chen, Simulation of aggregating colloids in shear flow. *J Chem Phys*, vol. 90, pp. 5271-5279, 1989.
- [2] G. Ruhenstroth-Bauer, G. Mössmer, J. Ottl, S. Koenig-Erich, and G. Heinemann, Highly significant negative correlations between erythrocyte aggregation value and serum concentration of high density lipoprotein cholesterol in a sample from a normal population and in patients with coronary heart disease. *Eur J Clin Invest*, vol. 17, pp. 275-279, 1987.
- [3] R. Hahn, P.M. Müller-Seydlitz, K.H. Jöckel, H. Hubert, and P. Heimbürg, Viscoelasticity and red blood cell aggregation in patients with coronary heart disease. *Angiology*, vol. 40, pp. 914-920, 1989.
- [4] F.J. Neumann, H. Tillmanns, P. Roebruck, R. Zimmermann, H.M. Haupt, and W. Kübler, Haemorheological abnormalities in unstable angina pectoris: A relation independent of risk factor profile and angiographic severity. *Br Heart J*, vol. 62, pp. 421-428, 1989.

- [5] F.J. Neumann, H.A. Katus, E. Hoberg, P. Roebruck, M. Braun, H.M. Haupt, H. Tillmanns, and W. Kübler, Increased plasma viscosity and erythrocyte aggregation: Indicators of an unfavourable clinical outcome in patients with unstable angina pectoris. *Br Heart J*, vol. 66, pp. 425-430, 1991.
- [6] H. Demiroglu, I. Barista, and S. Dündar, Erythrocyte aggregability in patients with coronary heart disease. *Clinical Hemorheology*, vol. 16, pp. 313-317, 1996.
- [7] G. Caimi, R.L. Presti, B. Canino, M. Montana, G. Francavilla, G. Grifo, A. Romano, A. Catania, A. Sarno, and C. Vittorio, Hemorheologic profile of hyperlipidemic patients treated with Gemfibrozil. *Curr Therapeutic Res*, vol. 57, pp. 327-335, 1996.
- [8] A. Vayá, M. Martínez, R. Carmena, and J. Aznar, Red blood cell aggregation and primary hyperlipoproteinemia. *Thrombosis Research*, vol. 72, pp. 119-126, 1993.
- [9] M. Martínez, A. Vayá, R. Martí, L. Gil, I. Lluch, R. Carmena, and J. Aznar, Erythrocyte membrane cholesterol/phospholipid changes and hemorheological modification in familial hypercholesterolemia treated with lovastatin. *Thrombosis Research*, vol. 83, pp. 375-388, 1996.
- [10] A. Petralito, Erythrocyte aggregation in different stages of arterial hypertension. *Thrombosis & Haemostasis*, vol. 54, pp. 555-555, 1985.

- [11] F. Zannad, P. Voisin, F. Brunotte, J.F. Bruntz, J.F. Stoltz, and J.M. Gilgenkrantz, Haemorheological abnormalities in arterial hypertension and their relation to cardiac hypertrophy. *J Hypertension*, vol. 6, pp. 293-297, 1988.
- [12] S.M. Razavian, M. Del Pino, A. Simon, and J. Levenson, Increase in erythrocyte disaggregation shear stress in hypertension. *Hypertension*, vol. 20, pp. 247-252, 1992.
- [13] G.D.O. Lowe and C.D. Forbes. Rheology of cardiovascular disease. In: *Clinical blood rheology*, ed. G.D.O. Lowe. Boca Raton: CRC Press Inc, 1988, pp. 113-140.
- [14] G. Mchedlishvili, b. Tsinamdzvishvili, N. Beritashvili, L. Gobejishvili, and V. Ilenko, New evidence for involvement of blood rheological disorders in rise of peripheral resistance in essential hypertension. *Clinical Hemorheology & Microcirculation*, vol. 17, pp. 31-39, 1997.
- [15] C. Le Devehat, M. Vimeux, G. Bondoux, and T. Khodabandehlou, Red blood cell aggregation in diabetes mellitus. *Int Angiol*, vol. 9, pp. 11-15, 1990.
- [16] M.E. Rogers, D.T. Williams, R. Niththyananthan, M.W. Rampling, K. Heslop, and D.G. Johnston, Decrease in erythrocyte glycophorin sialic acid content is associated with increased erythrocyte aggregation in human diabetes. *Clinical Science*, vol. 82, pp. 309-313, 1992.

- [17] S.M. MacRury, S.E. Lennie, P. McColl, R. Balendra, A.C. MacCuish, and G.D.O. Lowe, Increased red cell aggregation in diabetes mellitus: Association with cardiovascular risk factors. *Diabetic Medicine*, vol. 10, pp. 21-26, 1993.
- [18] H. Schmid-Schönbein and E. Volger, Red-cell aggregation and red-cell deformability in diabetes. *Diabetes*, vol. 25, pp. 897-902, 1976.
- [19] T. Khodabandehlou, C. Le Dévéhat, and M. Razavian, Impaired function of fibrinogen: Consequences on red cell aggregation in diabetes mellitus. *Clinical Hemorheology*, vol. 16, pp. 303-312, 1996.
- [20] O. Ziegler, H. Candiloros, X. Derriennic, S. Muller, M. Donner, J.F. Stoltz, and P. Drouin, Erythrocyte aggregation in diabetes mellitus: Role of plasmatic and membrane factors. *Clinical Hemorheology*, vol. 12, pp. 873-881, 1992.
- [21] C. Le Dévéhat, T. Khodabandehlou, M. Vimeux, and F. Aouane, Diabetes mellitus: its effects on blood rheological properties and microcirculatory consequences. *Clinical Hemorheology*, vol. 16, pp. 677-683, 1996.
- [22] N. Tanahashi, F. Gotoh, M. Tomita, T. Shinohara, Y. Terayama, B. Mihara, K. Ohta, and M. Nara, Enhanced erythrocyte aggregability in occlusive cerebrovascular disease. *Stroke*, vol. 20, pp. 1202-1207, 1989.

- [23] B.M. Coull, N. Beamer, G. Anderson, W.M. Clark, C. Ramsay, G. Giraud, and S. Hazel, Erythrocyte aggregation in subtypes of ischemic stroke *Biorheology*, vol. 32, no. 2,3, pp. 163-164, 1995.(Abstract)
- [24] N. Tanahashi, Y. Fukuuchi, M. Tomita, S. Matsuoka, and H. Takeda, Erythrocyte aggregability in patients with cerebral infarction with special reference to diabetes mellitus. *Clinical Hemorheology*, vol. 13, pp. 253-259, 1993.
- [25] N. Tanahashi, M. Tomita, M. Kobari, H. Takeda, M. Yokoyama, M. Takao, and Y. Fukuuchi, Platelet activation and erythrocyte aggregation rate in patients with cerebral infarction. *Clinical Hemorheology*, vol. 16, pp. 497-505, 1996.
- [26] G. Mchedlishvili, R. Shakarishvili, M. Aloeva, and N. Momtselidze, Elaborated - "Georgian index" of erythrocyte aggregability characterizing the microrheological disorders associated with brain infarct. *Clinical Hemorheology*, vol. 15, pp. 783-793, 1995.
- [27] N. Tanahashi, M. Tomita, M. Kobari, H. Takeda, M. Yokoyama, and Y. Fukuuchi, Aspirin improves the enhanced erythrocyte aggregability in patients with cerebral infarction. *J Neurological Sciences*, vol. 139, pp. 137-140, 1996.

- [28] C.G. Faber, J. Troost, I. Vermes, J. Lodder, E.M. Kalsbeek-Batenburg, F. Kessels, and C. Haanen, Enhanced red blood cell aggregation unrelated to fibrinogen: A possible stroke mechanism in young patients. *Cerebrovasc Dis*, vol. 7, pp. 70-76, 1997.
- [29] A. Chabanel, M.H. Horellou, J. Conard, and M.M. Samama, Red blood cell aggregability in patients with a history of leg vein thrombosis: influence of post-thrombotic treatment. *Br J Haematology*, vol. 88, pp. 174-179, 1994.
- [30] M. Hayakawa and F. Kuzuya, Effects of ticlopidine on erythrocyte aggregation in thrombotic disorders. *Angiology*, vol. 42, pp. 747-753, 1991.
- [31] F. Zuccarelli, A. Tacoen, M. Razavian, and A. Chabanel, Increasing erythrocyte aggregability with the progressive grades of chronic venous insufficiency: importance and mechanisms. *J Cardiovasc Surg*, vol. 36, pp. 387-391, 1995.
- [32] H. Demiroglu, The importance of erythrocyte aggregation in blood rheology: Considerations on the pathophysiology of thrombotic disorders. *Blood*, vol. 89, pp. 4236-4236, 1997.
- [33] H.C. Kwaan, M. Levin, S. Sakurai, O. Kucuk, M.W. Rooney, L.J. Lis, and J.W. Kauffman, Digital ischemia and gangrene due to red blood cell aggregation induced by acquired dysfibrinogenemia. *J Vasc Surg*, vol. 26, pp. 1061-1068, 1997.

- [34] G. Cloutier and Z. Qin, Ultrasound backscattering from non-aggregating and aggregating erythrocytes - A review. *Biorheology*, vol. 34, pp. 443-470, 1997.
- [35] W.N. McDicken. *Diagnostic ultrasonics: Principles and use of instruments*, Edinburgh, London, Melbourne & New York: Churchill Livingstone, 1991, pp. 1-321.
- [36] R.J. Lucas and V. Twersky, Inversion of ultrasonic scattering data for red blood cell suspensions under different flow conditions. *J Acoust Soc Am*, vol. 82, pp. 794-799, 1987.
- [37] K.K. Shung and G.A. Thieme. *Ultrasonic scattering in biological tissues*, Boca Raton, Ann Arbor, London, Tokyo: CRC Press, 1993, pp. 1-486.
- [38] J. Casas-Vásquez. *Lecture notes in Physics. Rheological modelling: Thermodynamical and statistical approaches*, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Springer-Verlag, 1990, pp. 1-378.
- [39] L.H. Deng, J.C. Barbenel, and G.D.O. Lowe, Influence of hematocrit on erythrocyte aggregation kinetics for suspensions of red blood cells in autologous plasma. *Biorheology*, vol. 31, pp. 193-205, 1994.
- [40] J.W.S. Rayleigh. Vibrations of solid bodies. In: *Theory of sound*, New York: Dover Publications, 1945, pp. 415-431.

- [41] J.A. Jensen. *Estimation of blood velocities using ultrasound. A signal processing approach*, New York, Australia: Cambridge University Press, 1996, pp. 1-289.
- [42] G. Cloutier, Z. Qin, L.G. Durand, and B.G. Teh, Power Doppler ultrasound evaluation of the shear rate and shear stress dependences of red blood cell aggregation. *IEEE Trans Biomed Eng*, vol. 43, pp. 441-450, 1996.
- [43] S. Chien, S. Usami, R.J. Dellenback, and M.I. Gregersen, Shear-dependent deformation of erythrocytes in rheology of human blood. *Am J Physiol*, vol. 219, pp. 136-142, 1970.
- [44] S. Chien, Blood viscosity: Influence of erythrocyte aggregation. *Science*, vol. 157, pp. 829-831, 1967.
- [45] S. Chien. Biophysical behavior of red cells in suspensions. In: *The red blood cell*, ed. D.M. Surgenor. New York, San Francisco, London: Academic Press, 1975, pp. 1031-1133.
- [46] J.F. Stoltz and M. Donner, Hemorheology: Importance of erythrocyte aggregation. *Clinical Hemorheology*, vol. 7, pp. 15-23, 1987.
- [47] B.R. Munson, D.F. Young, and T.H. Okiishi. *Fundamentals of fluid mechanics*, New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore: John Wiley & Sons, Inc., 1994, pp. 1-848.

- [48] R. Fahraeus, The suspension stability of the blood. *Physiological Reviews*, vol. IX, pp. 241-275, 1929.
- [49] Z. Qin, L.G. Durand, and G. Cloutier, Kinetics of the "black hole" phenomenon in ultrasound backscattering measurements with red blood cell aggregation. *Ultrasound Med Biol*, vol. 24, pp. 245-256, 1998.
- [50] H. Demiroglu, I. Barista, and S. Dündar, The effects of age and menopause on erythrocyte aggregation. *Thrombosis & Haemostasis*, vol. 77, pp. 404, 1997.
- [51] B. Pignon, D. Jolly, G. Potron, B. Lartigue, J.P. Vilque, P. Nguyen, J.C. Etienne, and J.F. Stoltz, Erythrocyte aggregation - Determination of normal values: Influence of age, sex, hormonal state, oestroprogestative treatment, haematological parameters and cigarette smoking. *Nouv Rev Fr Hematol*, vol. 36, pp. 431-439, 1994.
- [52] S.M. Razavian, V. Atger, P.H. Giral, M. Cambillau, M. Del-Pino, A.C. Simon, N. Moatti, and J. Levenson, Influence of HDL subfractions on erythrocyte aggregation in hypercholesterolemic men. *Arteriosclerosis & Thrombosis*, vol. 14, pp. 361-366, 1994.

- [53] M. Poggi, G. Palareti, R. Biagi, C. Iegnani, M. Parenti, A.C. Babini, L. Baraldi, and S. Coccheri, Prolonged very low calorie diet in highly obese subjects reduces plasma viscosity and red cell aggregation but not fibrinogen. *Int J Obesity*, vol. 18, pp. 490-496, 1994.
- [54] M.M. Khan, R.R. Puniyani, N.G. Huilgol, M.A. Hussain, and G.G. Ranade, Hemorheological profiles in cancer patients. *Clinical Hemorheology*, vol. 15, pp. 37-44, 1995.
- [55] B. Miller and L. Heilmann, Hemorheological parameters in patients with gynecologic malignancies. *Gynecologic Oncology*, vol. 33, pp. 177-181, 1989.
- [56] C. Dupuy-Fons, J.F. Brun, F. Pellerin, J.C. Laborde, L. Bardet, A. Orsetti, and C. Janbon, Relationships between blood rheology and transcutaneous oxygen pressure in peripheral occlusive arterial disease. *Clinical Hemorheology*, vol. 15, pp. 191-199, 1995.
- [57] W. Koenig and E. Ernst, The possible role of hemorheology in atherothrombogenesis. *Atherosclerosis*, vol. 94, pp. 93-107, 1992.
- [58] G.D.O. Lowe. *Topics in preventive cardiology. The impact of fibrinogen on arterial disease*, The Netherlands: Excerpta Medica, 1993, pp. 3-32.

- [59] R.S. Finkelhor, W.E. Lamont, S.K. Ramanavarapu, and R.C. Bahler, Spontaneous echocardiographic contrast in the thoracic aorta: Factors associated with its occurrence and its association with embolic events. *Am Heart J*, vol. 130, pp. 1254-1258, 1995.
- [60] J.F. Joanny, L. Leibler, and P.G. De Gennes, Effects of polymer solutions on colloid stability. *J Polymer Science*, vol. 17, pp. 1073-1084, 1979.
- [61] E. Evans and D. Needham, Attraction between lipid bilayer membranes in concentrated solutions of nonadsorbing polymers: Comparison of mean-field theory with measurements of adhesion energy. *Macromolecules*, vol. 21, pp. 1822-1831, 1988.
- [62] J. Goldstone, H. Schmid-Schönbein, and R. Wells, The rheology of red blood cell aggregates. *Microvascular Res*, vol. 2, pp. 273-286, 1970.
- [63] S. Chien, Electrochemical interactions between erythrocyte surfaces. *Thrombosis Research*, vol. 8, pp. 189-202, 1976.
- [64] R.J. Albright, Remote ultrasonic diagnosis of fluid flow systems, pp. 11971. University of Washington.
- [65] W.R. Brody, Theoretical analysis of the ultrasonic blood flowmeter, 1972. Stanford University.

- [66] L.Y.L. Mo and R.S.C. Cobbold, A stochastic model of the backscattered Doppler ultrasound from blood. *IEEE Trans Biomed Eng*, vol. BME-33, pp. 20-27, 1986.
- [67] R.A. Sigelmann and J.M. Reid, Analysis and measurement of ultrasound backscattering from an ensemble of scatterers excited by sine-wave bursts. *J Acoust Soc Am*, vol. 53, pp. 1351-1355, 1973.
- [68] S.I. Yagi and K. Nakayama, Acoustical scattering in weakly inhomogeneous dispersive media: theoretical analysis. *J Acoust Soc Jpn*, vol. 36, pp. 496, 1980.
- [69] B.A.J. Angelsen, A theoretical study of the scattering of ultrasound from blood. *IEEE Trans Biomed Eng*, vol. BME-27, pp. 61-67, 1980.
- [70] P. Debye, H.R.Jr. Anderson, and H. Brumberger, Scattering by an inhomogeneous solid II. The correlation function and its application. *J Appl Phys*, vol. 28, pp. 679, 1957.
- [71] L.Y.L. Mo and R.S.C. Cobbold, A unified approach to modeling the backscattered Doppler ultrasound from blood. *IEEE Trans Biomed Eng*, vol. 39, pp. 450-461, 1992.
- [72] L.Y.L. Mo, A unifying approach to modelling the backscattered Doppler ultrasound from blood, pp. 1-103, 1991. Department of Electrical Engineering and Institute of Biomedical Engineering, University of Toronto.

- [73] V. Twersky, Transparency of pair-correlated, random distributions of small scatterers, with application to the cornea. *J Optical Soc America*, vol. 65, pp. 524-530, 1975.
- [74] N.E. Berger, R.J. Lucas, and V. Twersky, Polydisperse scattering theory and comparisons with data for red blood cells. *J Acoust Soc Am*, vol. 89, pp. 1394-1401, 1991.
- [75] K.K. Shung, On the ultrasound scattering from blood as a function of hematocrit. *IEEE Trans Sonics Ultra*, vol. SU-29, pp. 327-331, 1982.
- [76] V. Twersky, Low-frequency scattering by correlated distributions of randomly oriented particles. *J Acoust Soc Am*, vol. 81, pp. 1609-1618, 1987.
- [77] K.K. Shung, Y.W. Yuan, D.Y. Fei, and J.M. Tarbell, Effect of flow disturbance on ultrasonic backscatter from blood. *J Acoust Soc Am*, vol. 75, pp. 1265-1272, 1984.
- [78] P.A.J. Bascom and R.S.C. Cobbold, On a fractal packing approach for understanding ultrasonic backscattering from blood. *J Acoust Soc Am*, vol. 98, pp. 3040-3049, 1995.

- [79] H.F. Routh, W. Gough, and R.P. Williams, One-dimensional computer simulation of a wave incident on randomly distributed inhomogeneities with reference to the scattering of ultrasound by blood. *Med Biol Eng Comput*, vol. 25, pp. 667-671, 1987.
- [80] W. Gough, H.F. Routh, and R.P. Williams, Weak reflection of a wave by a one-dimensional array of randomly spaced elements, with reference to the scattering of ultrasound by blood. *Phys Med Biol*, vol. 33, pp. 793-804, 1988.
- [81] H.F. Routh, R.P. Williams, and W. Gough, Weak reflection of ultrasound by elements arranged in the steps of a one-dimensional random walk, with reference to backscatter by blood. *Med Biol Eng Comput*, vol. 27, pp. 198-203, 1989.
- [82] L.Y.L. Mo, I.Y. Kuo, K.K. Shung, L. Ceresne, and R.S.C. Cobbold, Ultrasound scattering from blood with hematocrits up to 100%. *IEEE Trans Biomed Eng*, vol. 41, pp. 91-95, 1994.
- [83] Y.W. Yuan and K.K. Shung, Ultrasonic backscatter from flowing whole blood. I: Dependence on shear rate and hematocrit. *J Acoust Soc Am*, vol. 84, pp. 52-58, 1988.
- [84] J. Zhang, J.L. Rose, and K.K. Shung, A computer model for simulating ultrasonic scattering in biological tissues with high scatterer concentration. *Ultrasound Med Biol*, vol. 20, pp. 903-913, 1994.

- [85] D. Chen and M. Doi, Simulation of aggregating colloids in shear flow. II. *J Chem Phys*, vol. 91, pp. 2656-2663, 1989.
- [86] M. Elimelech, J. Gregory, X. Jia, and R. Williams. *Particle deposition and aggregation, measurements, modelling and simulation*, Oxford: Butterworth-Heinemann, 1995, pp. 1-425.
- [87] E. Dickinson, C. Elvingson, and S.R. Euston, Structure of simulated aggregates formed by reversible flocculation. *J Chem Soc Faraday Trans*, vol. 85, pp. 891-900, 1989.
- [88] P. Meakin. The growth of fractal aggregates and their fractal measures. In: *Phase transitions and critical phenomena*, eds. P. Meakin, C. Domb, and J.L. Lebowitz. London: Academic Press, 1988, pp. 336-489.
- [89] J.F. Brady and G. Bossis, The rheology of concentrated suspensions of spheres in simple shear flow by numerical simulation. *J Fluid Mech*, vol. 155, pp. 105-129, 1985.
- [90] A.A. Potanin, On the computer simulation of the deformation and breakup of colloidal aggregates in shear flow. *Journal of Colloid and Interface Science*, vol. 157, pp. 399-410, 1993.

- [91] R.C. Sonntag and W.B. Russell, Structure and breakup of flocs subjected to fluid stresses. *Journal of Colloid and Interface Science*, vol. 115, pp. 378-389, 1987.
- [92] M. Von Smoluchowski, Versuch zeiner matematischen theoric der koagulation skinetic kolloider losungen. *Z Phys Chem*, vol. 92, pp. 129-135, 1916.
- [93] P. Snabre and P. Mills, Rheology of weakly flocculated suspension of rigid particles. *J Phys III France*, vol. 6, pp. 1811-1834, 1996.
- [94] B. Lim, P.A.J. Bascom, and R.S.C. Cobbold, Simulation of red blood cell aggregation in shear flow. *Biorheology*, vol. 34, pp. 423-441, 1997.
- [95] F.E. Torres, W.B. Russel, and W.R. Schowalter, Simulations of coagulation in viscous flows. *Journal of Colloid and Interface Science*, vol. 145, pp. 51-73, 1991.
- [96] P. Snabre and P. Mills, Rheology of weakly flocculated suspensions of viscoelastic particles. *J Phys III France* , vol. 6, pp. 1835-1855, 1996.
- [97] T. Murata and T.W. Secomb, Effects of shear rate on rouleau formation in simple shear flow. *Biorheology*, vol. 25, pp. 113-122, 1988.
- [98] J. Chen and Z. Huang, Analytical model for effects of shear rate on rouleau size and blood viscosity. *Biophys Chem*, vol. 58, pp. 273-279, 1996.

- [99] K.K. Shung, R.A. Sigelmann, and J.M. Reid, Scattering of ultrasound by blood. *IEEE Trans Biomed Eng*, vol. BME-23, pp. 460-467, 1976.
- [100] Y.W. Yuan and K.K. Shung, Ultrasonic backscatter from flowing whole blood. II: Dependence on frequency and fibrinogen concentration. *J Acoust Soc Am*, vol. 84, pp. 1195-1200, 1988.
- [101] J.C. Bamber and R.J. Dickinson, Ultrasonic B-scanning: a computer simulation. *Phys Med Biol*, vol. 25, pp. 463-479, 1980.
- [102] J. Meunier and M. Bertrand, Echographic image mean gray level changes with tissue dynamics: A system-based model study. *IEEE Trans Biomed Eng*, vol. 42, pp. 403-410, 1995.
- [103] P.M. Morse and K.U. Ingard. The scattering of sound. In: *Theoretical acoustics*, eds. P.M. Morse and K.U. Ingard. New York, St. Louis, San Francisco: Mc-Graw-Hill Book Company, 1968, pp. 400-446.
- [104] A. Ishimaru. Scattering and absorption of a wave by a single particle. In: *Wave propagation and scattering in random media*, ed. A. Ishimaru. New York, San Francisco, London: Academic Press, 1978, pp. 9-27.
- [105] I.Y. Kuo and K.K. Shung, High frequency ultrasonic backscatter from erythrocyte suspension. *IEEE Trans Biomed Eng*, vol. 41, pp. 29-34, 1994.

- [106] D.H. Turnbull, B.G. Starkoski, K.A. Harasiewicz, J.L. Semple, L. From, A.K. Gupta, D.N. Sauder, and F.S. Foster, A 40-100 MHz B-scan ultrasound backscatter microscope for skin imaging. *Ultrasound Med Biol*, vol. 21, pp. 79-88, 1995.
- [107] D.A. Christopher, P.N. Burns, B.G. Starkoski, and F.S. Foster, A high-frequency pulsed-wave Doppler ultrasound system for the detection and imaging of blood flow in the microcirculation. *Ultrasound Med Biol*, vol. 23, pp. 997-1015, 1997.
- [108] K.W. Ferrara, B.G. Zagar, J.B. Sokil-Melgar, R.H. Silverman, and I.M. Aslanidis, Estimation of blood velocity with high frequency ultrasound. *IEEE Trans Ultrason Ferroelec Freq Cont*, vol. 43, pp. 149-157, 1996.
- [109] A. Papoulis. *Probability random variables, and stochastic processes*, New York St. Louis San Francisco Auckland: McGraw-Hill, Inc., 1991, pp. 1-657.
- [110] K.K. Shung, I.Y. Kuo, and G. Cloutier. Ultrasonic scattering properties of blood. In: *Intravascular Ultrasound*, eds. J. Roelandt, E.J. Gussenhoven, and N. Bom. Dordrecht, Holland: Kluwer Academic Publishers, 1993, pp. 119-139.
- [111] X. Weng, G. Cloutier, P. Pibarot, and L.G. Durand, Comparison and simulation of different levels of erythrocyte aggregation with pig, horse, sheep, calf, and normal human blood. *Biorheology*, vol. 33, pp. 365-377, 1996.

- [112] B. Lim, P.A.J. Bascom, and R.S.C. Cobbold, Particle and voxel approaches for simulating ultrasound backscattering from tissue. *Ultrasound Med Biol*, vol. 22, pp. 1237-1247, 1996.
- [113] H.L. Friedman. *A course in statistical mechanics*, New Jersey: Prentice-Hall, 1985, pp. 1-341.
- [114] E. Shwedyk, R. Balasubramanian, and R.N. Scott, A nonstationary model for the electromyogram. *IEEE Trans Biomed Eng*, vol. BME-24, pp. 417-424, 1977.
- [115] B. Sigel, J. Machi, J.C. Beitler, J.R. Justin, and J.C.U. Coelho, Variable ultrasound echogenicity in flowing blood. *Science*, vol. 218, pp. 1321-1323, 1982.
- [116] B. Sigel, J. Machi, J.C. Beitler, and J.R. Justin, Red cell aggregation as a cause of blood-flow echogenicity. *Radiology*, vol. 148, pp. 799-802, 1983.
- [117] R.E.N. Shehada, R.S.C. Cobbold, and L.Y.L. Mo, Aggregation effects in whole blood: Influence of time and shear rate measured using ultrasound. *Biorheology*, vol. 31, pp. 115-135, 1994.
- [118] M.S. Van Der Heiden, M.G.M. De Kroon, N. Bom, and C. Borst, Ultrasound backscatter at 30 MHz from human blood: influence of rouleau size affected by blood modification and shear rate. *Ultrasound Med Biol*, vol. 21, pp. 817-826, 1995.

- [119] L. Allard, G. Cloutier, and L.G. Durand, Effect of the insonification angle on the Doppler backscattered power under red blood cell aggregation conditions. *IEEE Trans Ultrason Ferroelec Freq Cont*, vol. 43, pp. 211-219, 1996.
- [120] B.G. Teh, The modeling and analysis of ultrasound backscattering by red blood cell aggregates with a system-based approach, pp. 1-89, 1998. McGill University.
- [121] G. Couchet, P. Durand, J. Gélard, and A. Zvenigorovsky. *Electricité générale*, Paris: Masson et Cie, 1969, pp. 1-471.
- [122] A.L. Copley, R.G. King, and C.R. Huang. Erythrocyte sedimentation of human blood at varying shear rates. In: *Microcirculation*, eds. J. Grayson and W. Zingg. New York: Plenum Press, 1976, pp. 133-134.
- [123] H.L. Goldsmith and J. Marlow, Flow behaviour of erythrocytes. I. Rotation and deformation in dilute suspensions. *Proc Royal Soc (London)*, vol. 182, pp. 351-384, 1972.